



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

INSTITUT FÜR STATISTIK



Paul Schmidt

Automatische Segmentierung von zerebralen Läsionen auf multiplen MR-Bildern bei der Multiplen Sklerose

Diplomarbeit
Institut für Statistik, LMU München
Betreuung: Prof. Dr. Volker Schmid

04. August 2010



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die mich auf dem Weg zu dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben. Ganz besonderen Dank gilt dabei meiner Familie, in erster Linie meiner Mutter und meinem Vater, ohne deren Unterstützung in sämtlichen Lebenslagen ich das Studium der Statistik nicht in dieser Form hätte führen können. Außerdem danke ich Prof. Dr. Volker Schmid für eine sehr angenehme und flexible Betreuung sowie für den sehr hilfreichen methodischen Input. Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn PD. Dr. Mark Mühlau und Herrn Dr. Milan Arsic der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München für die Verfügbarkeit und Aufbereitung klinischer Daten sowie der Beantwortung von Fragen rund um die Multiple Sklerose bedanken. Ein allgemeines Danke gilt natürlich auch meinen Freunden, die mich während des Studiums begleitet haben.

Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Aufgrund der sehr heterogenen Symptome dieser Krankheit hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) als unverzichtbares Instrument bei der Diagnose dieser Erkrankung erwiesen. Mit ihr ist es möglich, typische Entmarkungsherde in den Gehirnen von Patienten der Multiplen Sklerose zu erkennen. Da die manuelle Lokalisierung und Segmentierung dieser Läsionen stark von dem durchführenden Experten abhängt, sind automatische Ansätze für die Segmentierung Gegenstand aktueller Forschung. Die vorliegende Arbeit stellt einen neuen Ansatz zur Segmentierung zerebraler Läsionen vor. Kern dieses Ansatzes ist ein Bayesianisch-hierarchisches finites Mischmodell. Die Intensitäten multipler MRT-Bilder können dabei entweder durch multivariate Normal- oder t -Verteilungen modelliert werden. Mithilfe eines Markov-Zufallsfeldes wird die Schätzung regularisiert und bei Bedarf durch einen Gehirn-Atlas stabilisiert. Für die Schätzung des Modells wird von Markov-Chain-Monte-Carlo-Methoden Gebrauch gemacht.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Magnetresonanztomographie	1
1.1.1	Funktionsweise	1
1.1.2	Sequenzen	2
1.2	Multiple Sklerose	4
1.2.1	Epidemiologie	4
1.2.2	Krankheitsverlauf	5
1.2.3	Diagnose	6
1.3	Segmentierungsansätze	7
2	Modell	10
2.1	Grundmodell	11
2.2	Modellierung der Intensitäten	13
2.2.1	Modellierung durch multivariate Normalverteilungen	15
2.2.2	Modellierung durch multivariate t -Verteilungen	18
2.3	Modellierung der Klassenwahrscheinlichkeiten	21
2.3.1	Nachbarschaftssystem	22
2.3.2	Markov-Zufallsfelder	23
2.3.3	Wahl der Energiefunktion	26

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	III
3 Implementierung	30
3.1 MZF-Parameterschätzung	30
3.2 Simulation der Posteriori-Verteilung	35
3.2.1 MCMC-Methoden	35
3.2.2 Simulation	38
3.3 Stabilisierung durch einen Gehirn-Atlas	40
3.4 Initialisierung	42
3.5 Parallelisierung	43
4 Schätzungen	46
4.1 BrainWeb-Daten	46
4.1.1 MZF-Parameter	48
4.1.2 Bildvorverarbeitung	49
4.1.3 Konvergenzdiagnose	50
4.1.4 Bildnachbearbeitung	53
4.1.5 Evaluation	55
4.2 Klinische Daten	64
4.2.1 MZF-Parameter	64
4.2.2 Bildvorverarbeitung	65
4.2.3 Konvergenzdiagnose und Bildnachbearbeitung	65
4.2.4 Evaluation	66
4.3 Zusammenfassung	71
5 Diskussion und Ausblick	72
Literaturverzeichnis	77
A Tabellen und Grafiken	87

Tabellenverzeichnis

4.1	Werte des maximalen SI in verschiedenen Veröffentlichungen. .	63
A.1	MZF-Parameter für die BrainWeb-Daten	89
A.2	MZF-Parameter für die klinischen Daten	90
A.3	Segmentierung bei Normalverteilung und einprozentigem Rauschen	96
A.4	Segmentierung bei Normalverteilung und vierprozentigem Rauschen	97
A.5	Segmentierung bei Normalverteilung und dreiprozentigem Rauschen	98
A.6	Segmentierung bei Normalverteilung und vierprozentigem Rauschen	99
A.7	Segmentierung bei Normalverteilung und fünfprozentigem Rauschen	100
A.8	Segmentierung bei t -Verteilung und einprozentigem Rauschen	101
A.9	Segmentierung bei t -Verteilung und zweiprozentigem Rauschen	102
A.10	Segmentierung bei t -Verteilung und dreiprozentigem Rauschen	103
A.11	Segmentierung bei t -Verteilung und vierprozentigem Rauschen	104
A.12	Segmentierung bei t -Verteilung und fünfprozentigem Rauschen	105

Abbildungsverzeichnis

1.1	T_1 - und FLAIR-gewichtete MRT-Bilder.	3
1.2	T_1 - und FLAIR-gewichtete MRT-Bilder eines MS-Patienten. . .	6
2.1	Schematische Darstellung der Nachbarschaftsordnungen. . . .	23
2.2	Realisierungen des MZFs.	29
3.1	Der ICBM452 Gehirn-Atlas.	40
3.2	Verwendungsmöglichkeiten des Gehirn-Atlas.	42
3.3	Schematische Darstellung der Unabhängigkeitsstruktur.	44
4.1	Ergebnisse einer Segmentierung der BrainWeb-Daten.	52
4.2	Segmentierte Läsionsmaske der BrainWeb-Daten nach Bild- nachbearbeitung.	54
4.3	Vergleich der beiden Läsionsmasken für die BrainWeb-Daten. .	56
4.4	MRT-Bilder von Patient 1	67
4.5	Vergleich zweier Segmentierungen für Patient 2	69
A.1	Simulierte BrainWeb-Daten	88
A.2	Konvergenzdiagnose für die BrainWeb-Daten	91
A.3	Lage- und Streuungsmaße für die Segmentierung der BrainWeb- Daten	92
A.4	Optischer Vergleich einer Segmentierung mit Läsionsmasken .	93

A.5 Similarity Index für Maske 1 bei Normalverteilung	94
A.6 Similarity Index für Maske 2 bei Normalverteilung	94
A.7 Similarity Index für Maske 1 bei t -Verteilung	95
A.8 Similarity Index für Maske 2 bei t -Verteilung	95
A.9 Vergleich der Energiefunktionen für Patient 1	106
A.10 Vergleich der Energiefunktionen für Patient 1 nach Bildnach- bearbeitung	107
A.11 Segmentierung ohne Gehirn-Atlas für Patient 2	108
A.12 Segmentierung mit Gehirn-Atlas für Patient 2	109
A.13 Streudiagramme der Intensitäten von Patient 1 und 2.	110
A.14 Segmentierungsergebnisse für Patient 3	111
A.15 Streudiagramme der Intensitäten von Patient 3 und 4.	112
A.16 Segmentierungsergebnisse für Patient 4	113

Kapitel 1

Einleitung

Dieses Kapitel soll eine kurze Einführung in die Magnetresonanztomographie und Multiple Sklerose liefern. Außerdem wird ein Überblick über bereits verfügbare Segmentierungsansätze gegeben.

1.1 Magnetresonanztomographie

Anfang der 1970er Jahre entwickelt, stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) heute eine der wichtigsten medizinischen Bildgebungsverfahren dar. Die folgenden Ausarbeitungen zur MRT orientieren sich inhaltlich an [McRobbie et al. \(2007\)](#) und [Freitag et al. \(2000\)](#).

1.1.1 Funktionsweise

Herzstück eines jeden MRT-Geräts ist ein starkes statisches Magnetfeld. Betritt ein Proton dieses Magnetfeld, so richtet sich das magnetische Moment dieses Protons entlang des Magnetfeldes aus. Für gewöhnlich wird das Verhalten von Wasserstoff untersucht, da es zwischen 75 und 80 % des menschlichen Organismus ausmacht und somit in jeder interessierenden Gewebeart

gefunden werden kann. Nachdem sich das magnetische Moment der Wasserstoffprotonen entlang dem statischen Magnetfeld ausgerichtet hat, wird ein weiteres hochfrequentes Wechselfeld eingeschaltet. Dieses sorgt dafür, dass sich das magnetische Moment der Protonen von dem statischen Magnetfeld entfernt. Setzt das Wechselfeld wieder aus, so richtet sich das magnetische Moment des Protons wieder entlang des statischen Magnetfeldes aus. Die Zeit, die für die Wiederausrichtung benötigt wird, die so genannte Relaxation, unterscheidet sich nach Gewebeart und kann gemessen werden.

1.1.2 Sequenzen

Man kann zwei verschiedene Arten von Relaxationen messen; zum einen die Zeit, die benötigt wird, bis sich das magnetische Moment des Protons entlang dem statischen Magnetfeld parallel ausrichtet. Diese Relaxation wird als T_1 -Zeit und die Bilder, die mit dieser Methode gewonnen werden, dementsprechend als T_1 -gewichtete MRT-Bilder bezeichnet. Bei diesen Bildern lassen sich unterschiedliche Gewebearten durch ihren starken Kontrast leicht abgrenzen. Flüssigkeiten erscheinen in der Regel weniger signalstark (hypointens) als festes Gewebe. Zum anderen kann die Zeit gemessen werden, die das Proton benötigt, um sich senkrecht zu dem Magnetfeld auszurichten. Diese Zeit wird als T_2 -Zeit bezeichnet und führt demzufolge zu T_2 -gewichteten MRT-Bildern. In T_2 -Sequenzen sind vor allem Flüssigkeiten sehr signalreich und erscheinen somit heller (hyperintens) als normales Gewebe. Neben den Relaxationen wird oft die Dichte der Wasserstoffprotonen gemessen, was zu PD-gewichteten Bildern führt (PD, engl. *proton density*). Diese Bilder verfügen über einen eher geringen Kontrast zwischen den einzelnen Gewebearten und Flüssigkeiten.

Neben T_1 -, T_2 - und PD-gewichteten MRT-Bildern ergeben sich weite-

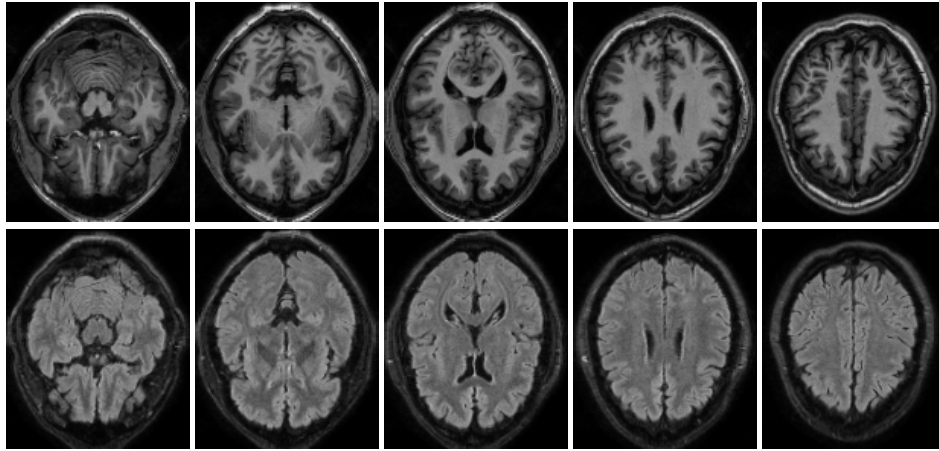


Abbildung 1.1: Craniale MRT-Bilder des gleichen Schädels. Erste Reihe: T_1 -gewichtete Sequenz ($TR = 9, TE = 4$). Zweite Reihe: FLAIR-gewichtete Sequenz ($TR = 10^4$ ms, $TE = 140$ ms, $TI = 2.750$ ms).

re Sequenzen durch Variation bestimmter Parameter. Zu diesen Parametern gehören die Zeit zwischen den Messungen (engl. *repetition time*, TR), die Echo-Zeit (engl. *echo time*, TE) und die Inversionszeit (engl. *inversion time*, TI), jeweils in Millisekunden (ms). Eine in diesem Zusammenhang bedeutende MRT-Sequenz stellt die Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz (FLAIR) dar. Hierbei werden die Signale von Flüssigkeiten bei T_2 -gewichteten Bildern unterdrückt, sodass sie gegenüber normalem Gewebe hypointens dargestellt werden.

Abbildung 1.1 zeigt T_1 - und FLAIR-gewichtete MRT-Bilder der gleichen Person. Man kann sehr gut erkennen, dass die weiße Masse (WM) des Gehirns in T_1 gewichteten Bildern hyperintens dargestellt wird. Die Cerebrospinalflüssigkeit (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF), die sich am Rand und in den lateralen Ventrikeln des Gehirns befindet, weist eine sehr schwache Signalstärke auf, ist als hypointens. Die graue Masse (GM) befindet sich von der Signalstärke zwischen der WM und CSF. In den FLAIR-gewichteten Bildern

verhält es sich zwischen der WM und GM gerade andersherum: die GM erscheint am signalreichsten, die WM etwas schwächer. Die CSF ist auch hier hypointens. Die kontraststarke Abgrenzung der CSF von den anderen Gewebearten in beiden Sequenzen ist der Grund, warum der in dieser Arbeit vorgestellte Segmentierungsansatz zunächst nur auf die Kombination von T_1 - und FLAIR-gewichteten Bildern angewandt wird.

Meist ist man in der Lage, aus einzelnen MRT-Schichten dreidimensionale MRT-Bilder (3D-MRT-Bilder) zu erstellen. Die Elemente dieser Bilder sind keine zweidimensionalen Bildelemente (Pixel), sondern dreidimensionale Volumenelemente (Voxel). Ziel dieser Arbeit ist die Klassifikation dieser Voxel eines 3D-MRT-Bildes des Gehirns bei Patienten der Multiplen Sklerose.

1.2 Multiple Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNSs), deren Ursache noch immer ungeklärt ist und auf dessen Konto die meisten frühzeitigen Behinderungen junger Erwachsener gehen (Sellner et al., 2010).

1.2.1 Epidemiologie

Die folgenden Angaben zur Epidemiologie der MS stützen sich auf den MS Atlas der WHO (Dua et al., 2008). Die mediane Prävalenz der WHO-Daten beträgt 30 Patienten pro 100.000 Einwohner. Da die Zahlen von Kontinent zu Kontinent stark variieren und größere Prävalenzen tendenziell häufiger in Ländern beobachtet werden, die weit vom Äquator entfernt liegen, rücken neben Umwelteinflüssen auch genetische und ethnische Faktoren in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen. Die Bundesrepublik Deutsch-

land rangiert mit 149 MS-Erkrankten pro 100.000 Einwohner auf Platz drei der Prävalenzstatistik der WHO. Das Risiko, an MS zu erkranken, ist für junge Erwachsene am höchsten. Das Durchschnittsalter für den Ausbruch einer MS-Erkrankung beziffert die WHO auf 29,2 Jahre, wobei der Interquartilsabstand von 25,3 bis 31,8 Jahre reicht. Das Verhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen reicht weltweit von 0,4 bis 0,67, mit einem Median von 0,5. Damit weisen Frauen ein ungefähr doppelt so hohes Risiko auf, an MS zu erkranken, als Männer.

1.2.2 Krankheitsverlauf

Bei den meisten Patienten liegt ein schubförmiger Verlauf der Krankheit vor (vgl. [Grossman und McGowan \(1998\)](#)). In einem solchen Fall treten Perioden mit typischen Symptomen der MS auf, von denen sich der Patient oft wieder erholt. Man spricht dann von einer remittierenden MS. Die Anzahl und Länge dieser Schübe sowie die Zeit, bis ein neuer Schub einsetzt, variieren stark von Patient zu Patient. Die während der Schübe auftretenden Symptome sind äußerst heterogen und hängen von der Lokalisation der Entmarkungsherde ab, die durch die Demyelisation, d.h. der Zerstörung der Myelinscheide – der Schutzhülle der Nervenzellen im Gehirn – entstehen. Eine Diagnose der Erkrankung einzig und allein durch ihre Symptome ist damit nicht möglich ([Crayton et al., 2004](#)).

Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung ist es wahrscheinlicher, dass sich neurologische Defizite nicht wieder voll zurückbilden, so dass dann von Schüben mit inkompletter Remission gesprochen wird. Darüber hinaus kommt es – zumeist erst nach Jahren – auch unabhängig von den Schüben zu einem langsamen kontinuierlichen (nicht schubförmigen) Fortschreiten der Behinderung. Dies ist dann der Übergang in die sekundäre Progression (se-

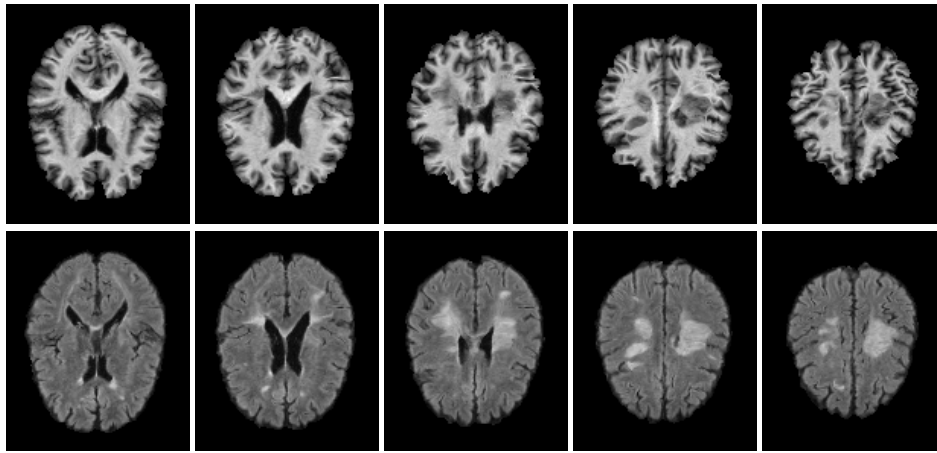


Abbildung 1.2: Craniale MRT-Bilder des gleichen MS-Patienten nach Entfernung des Schädels. Erste Reihe: T_1 -gewichtete Sequenz ($TR = 9, TE = 4$). Zweite Reihe: FLAIR-gewichtete Sequenz ($TR = 10^4, TE = 140, TI = 2.750$).

kundär progrediente MS). Sollten die neurologischen Defizite bereits von Beginn an langsam fortschreiten, ohne dass Schübe abgegrenzt werden können, liegt eine primär progrediente MS vor.

1.2.3 Diagnose

Die von [McDonald et al. \(2001\)](#) veröffentlichten Kriterien stellen die Grundlage einer modernen MS-Diagnose dar, wenn bereits ein erster Schub mit MS-typischem Syndrom – das sog. klinisch-isolierte Syndrom (KIS) – beobachtet wurde. Diese Kriterien wurden verschiedenen Überarbeitungen unterzogen, so beispielsweise in [Polman et al. \(2005\)](#). In Abwesenheit eines zweiten Schubes kann demnach eine MS diagnostiziert werden, falls mehrere Entmarkungsherde (Läsionen) auf kranialen MRT-Bildern entdeckt werden. [Abbildung 1.2](#) zeigt FLAIR- und T_1 -gewichtete MRT-Bilder eines MS-Patienten. Man kann sehr gut erkennen, dass Läsionen in T_1 gewichteten Bildern hypointens, in FLAIR gewichteten Bildern dagegen hyperintens erscheinen.

Sollten zerebrale Läsionen bei einem Patienten ohne KIS als Zufallsbefund vorliegen, räumlich streuen und können als Ursache andere neurologische Erkrankungen ausgeschlossen werden, so spricht man von einem radiologisch-isoliertem Symptom (RIS). Wie [Sellner et al. \(2010\)](#) zeigen, ist das Vorliegen eines RIS als mögliches Vorstadium zum Erstereignis einer MS einzustufen.

Neben der Diagnosefunktion erfüllt die MRT eine weitere wichtige Rolle bei der Therapie der MS. So können beispielsweise Größe und Position von Läsionen über einen längeren Zeitpunkt beobachtet werden um eine auf den Grad der Erkrankung abgestimmte Therapie zu ermöglichen.

Die Erkennung und Segmentierung der Läsionen ist eine aufwendige Prozedur und kann eine große Variation zwischen verschiedenen Experten, welche die Segmentierung durchführen, aufweisen. Aus diesem Grund scheint eine automatische, computergesteuerte Extraktion der Läsionen wünschenswert. Hinzu kommt, dass die Größe und Form der Läsionen in den verschiedenen MRT-Sequenzen unterschiedlich dargestellt werden (vgl. Abbildung 1.2). Dieser Sachverhalt rechtfertigt die Einbeziehung mehrerer MRT-Sequenzen bei der Lokalisation von MS-Läsionen.

1.3 Segmentierungsansätze

In der Literatur finden sich seit Ende der 1990er Jahre vermehrt Methoden für die Segmentierung von MS-Läsionen. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über bisher existierende Segmentierungsansätze von MS-Läsionen gegeben werden. Dieser Abschnitt beschränkt sich dabei auf eine kleine Anzahl von Ansätzen und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Arbeiten von [van Leemput et al. \(1999a,b\)](#) mündeten in einen Segmentierungsansatz für T_1 -, T_2 - und PD-Sequenzen durch Ausreißererken-

nung (van Leemput et al., 2001). Herzstück dieses Ansatzes bildet ein EM-Algorithmus in Kombination mit einem Markov-Zufallsfeld (vgl. Abschnitt 2.2.1 und 2.3.2). In jeder Iteration des EM-Algorithmus wird für jeden Voxel der Glaube berechnet, zu einer Klasse von Ausreißern zu gehören. Zusätzliche Restriktionen der Intensitäten erlauben dann Läsionen von anderen, dunklen Ausreißern zu trennen.

In der Arbeit von Dugas-Phocion et al. (2004) wird die Information mehrerer MRT-Sequenzen (T_1 , T_2 , PD und FLAIR) auf einer hierarchischen Art und Weise zur Segmentierung von MS-Läsionen benutzt. Zuerst wird mit Hilfe aller Sequenzen und des EM-Algorithmus eine Klassifizierung aller Voxel in die Klassen CSF, GM, WM und Ausreißer durchgeführt. Die gesuchten MS-Läsionen werden bei dieser Einteilung der CSF zugeordnet. Damit die Läsionen aus dieser Gruppe extrahiert werden können wird für die FLAIR-Sequenz eine Ausreißerbetrachtung basierend auf der Mahalanobis-Distanz durchgeführt. Dabei ist eine sensible Wahl eines Grenzwertes nötig und missklassifizierte Voxel werden mit Hilfe eines digitalen Gehirn-Atlas (vgl. Abschnitt 3.3) eliminiert.

Khayati et al. (2008) benutzen für die Schätzung der Dichtefunktion der Intensitäten von FLAIR-Sequenzen ein adaptives Mischmodell (AMM, Titterton (1984); Priebe und Marchette (1991); Priebe (1994)). Dabei ist die Anzahl der Komponenten des Mischmodells unbeschränkt, jedem Voxel kann prinzipiell eine eigene Normalverteilung zugeteilt werden. Durch Abstandsbetrachtungen mit der Mahalanobis-Distanz werden die Normalverteilungen zusammengefasst, sodass letztendlich ein Mischmodell mit einer großen Anzahl an Mischkomponenten resultiert. Die so geschätzten Mittelwerte werden anschließend mit Hilfe zweier Grenzwerte in drei Klassen aufgeteilt wodurch eine Klassifizierung der Voxel in drei Klassen resultiert. Für diese

werden wiederum separate adaptive Mischmodelle geschätzt und mit Hilfe eines Markov-Zufallsfeldes neue Grenzen für die weitere Klassifikation bestimmt. Die Verallgemeinerung dieses Ansatzes auf multiple MRT-Sequenzen ist nicht so leicht möglich, wie es die Autoren darstellen. Die zweidimensionale Abstandsbetrachtung, die zur Klassifikation der FLAIR-Bilder in die drei Klassen benötigt wird, kann nicht einfach auf den mehrdimensionalen Fall übertragen werden.

Prastawa und Gerig (2008a) schätzen die Dichtefunktionen der Intensitäten der CSF, GM und WM von T_1 -, T_2 - und FLAIR-Sequenzen einzig und allein durch einen digitalen Gehirn-Atlas. Läsionen werden wiederum als Ausreißer durch die Mahalanobis-Distanz erkannt. Anstatt anschließend jeden Voxel einer bestimmten Klasse zuzuordnen, werden Regionen von Voxel gebildet, welche die Kullback-Leibler-Distanz zwischen benachbarten Regionen maximieren. Die so gebildeten Regionen werden klassifiziert und anschließend wird über obige Schritte iteriert.

In den folgenden Kapiteln wird eine neue Methode basierend auf einem Bayesianisch-hierarchischen Modell zur Segmentierung von Läsionen der MS auf multiplen MRT-Bildern vorgestellt. Während Kapitel 2 das verwendete Modell erläutert, geht Kapitel 3 genauer auf einzelne Aspekte der Implementierung ein. Anschließend wird die vorgestellte Methode in Kapitel 4 an simulierten und echten MRT-Bildern angewandt und evaluiert. Eine abschließende Diskussion des Ansatzes findet in Kapitel 5 statt.

Kapitel 2

Modell

Bevor auf die genaue Modellierung des vorgestellten Ansatzes eingegangen werden kann, soll die verwendete Notation erläutert werden.

Der Zufallsvektor der Intensitäten wird durch $\mathbf{Y} = (\mathbf{Y}_1, \dots, \mathbf{Y}_n)$ zusammengefasst, wobei n die Anzahl der Voxel eines 3D-MRT-Bildes und \mathbf{Y}_i die Intensitäten von Voxel i aller d Modalitäten darstellt:

$$\mathbf{Y}_i = (Y_{i1}, \dots, Y_{id}), \quad i = 1, \dots, n.$$

Eine Realisierung von \mathbf{Y} wird durch $\mathbf{y} = (\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_n)$ mit $\mathbf{y}_i = (y_{i1}, \dots, y_{id})$, $i = 1, \dots, n$, beschrieben. Der Zufallsvektor $\mathbf{X} = (X_1, \dots, X_n)$ enthält die latenten Klassenvariablen, wobei alle Variablen in \mathbf{X} als Träger die Menge aller möglichen Klassen bzw. Label $\mathcal{L} = \{1, \dots, K\}$ besitzen. Eine Realisierung von \mathbf{X} , $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$, beschreibt damit die Klassen- oder Labelkonfiguration der n Voxel. Die Menge aller möglichen Klassenkonfigurationen wird mit \mathcal{X} bezeichnet. Die folgenden Ausführungen orientieren sich methodisch unter anderem an den Arbeiten von [Zhang et al. \(2001\)](#); [van Leemput et al. \(1999a, 2001\)](#) und [Feng und Tierney \(2009\)](#).

2.1 Grundmodell

Ziel des vorgestellten Ansatzes ist die Segmentierung der Voxel von multiplen 3D-MRT-Bildern des Gehirns in die vier Klassen Cerebrospinalflüssigkeit (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF), graue Masse (GM), weiße Masse (WM) und Läsionen. Damit besteht \mathcal{L} aus vier Elementen:

$$\mathcal{L} = \{\text{csf, gm, wm, les}\}.$$

Diese Segmentierung ist mit einer Klassifizierung aller Voxel bei Vorliegen der Intensitäten dieser Voxel gleichzusetzen. Formuliert man dieses Klassifikationsproblem Bayesianisch, so wird bei Kenntnis der MRT-Bilder \mathbf{y} eine passende Klassenkonfiguration $\mathbf{x} \in \mathcal{X}$ gesucht. Dabei bildet die *Posteriori-Verteilung* die Grundlage. Sie beschreibt die Verteilung der Klassenkonfiguration, wenn die Intensitäten der MRT-Bilder bereits beobachtet wurden, also die bedingte Verteilung von \mathbf{x} bei gegebenen Intensitäten \mathbf{y} , $p(\mathbf{x}|\mathbf{y})$. Nach dem Satz von Bayes kann die Posteriori-Verteilung berechnet werden als

$$p(\mathbf{x}|\mathbf{y}) = \frac{p(\mathbf{y}|\mathbf{x})p(\mathbf{x})}{p(\mathbf{y})}. \quad (2.1)$$

Dabei bezeichnet $p(\mathbf{y}|\mathbf{x})$ die Verteilung der Intensitäten bei bekannter Klassenkonfiguration \mathbf{x} und $p(\mathbf{x})$ die Priori-Verteilung von \mathbf{x} . Der Nenner in Gleichung (2.1) stellt die unbedingte Verteilung der Intensitäten dar und dient als Normierungskonstante. Da sie nicht von \mathbf{x} abhängt, kann diese im Folgenden vernachlässigt werden. Gleichung (2.1) reduziert sich damit auf das Produkt der Likelihood der Intensitäten und der Priori-Verteilung der Klas-

senkonfiguration:

$$p(\mathbf{x}|\mathbf{y}) \propto p(\mathbf{y}|\mathbf{x})p(\mathbf{x}). \quad (2.2)$$

Häufig wird die Priori-Verteilung $p(\mathbf{x})$ in Gleichung (2.2) als die Information über \mathbf{x} vor der Datenerhebung interpretiert. Zusammen mit den beobachteten Daten \mathbf{y} findet dann eine Aktualisierung dieser Information statt. Diese Interpretation ist auch als *Bayesianisches Lernen* bekannt. Überträgt man diese Interpretation der Priori-Verteilung auf die Segmentierung von MRT-Bildern, so hieße das, dass man bereits vor Aufnahme der Bilder Informationen darüber hat, mit welcher Wahrscheinlichkeit jeder Voxel einer der vier postulierten Klassen zugeordnet werden kann. Dies ließe sich beispielsweise mit einem Gehirn-Atlas, d.h. einer Art Wahrscheinlichkeitskarte für die drei Gewebearten CSF, GM und WM, wie sie unter anderem in [Mazziotta et al. \(2001\)](#) und [Mazziotta et al. \(1997\)](#) präsentiert werden, umsetzen. Die Beachtung einer solchen Priori-Information kann die Segmentierung von MRT-Bildern des Gehirns stabilisieren, würde allerdings die Präsenz von Anomalien wie Läsionen oder eine besondere Form des zu analysierenden Gehirns nicht berücksichtigen.

Auf welche Art und Weise die Priori-Verteilung und die Verteilung der Intensitäten Bayesianisch-hierarchisch modelliert werden können und damit Gleichung (2.2) interpretiert werden kann, ist Gegenstand der nächsten Abschnitte. Kapitel 3 beschreibt, wie die Posteriori Wahrscheinlichkeit simuliert und somit die *optimale* Klassenkonfiguration zu den vorliegenden Intensitäten bestimmt werden kann.

2.2 Modellierung der Intensitäten

Eine Standardannahme bei der Klassifikation von MRT-Bildern des Gehirns ist, dass die Intensitäten von Voxel, die der gleichen Klasse $k \in \mathcal{L}$ entstammen, unabhängig und identisch verteilt sind:

$$\mathbf{Y}_i | x_i = k \stackrel{\text{iid}}{\sim} F_k^d, \quad i = 1, \dots, n. \quad (2.3)$$

Die Funktion F_k^d stellt zunächst eine beliebige d -dimensionale stetige Verteilung mit Parameter $\boldsymbol{\theta}_k$ und Dichtefunktion $p(\mathbf{y})$ dar, die in den nächsten Teilabschnitten näher spezifiziert wird. Meist wird vorausgesetzt, dass sich die Verteilungen F_1^d, \dots, F_K^d nicht in ihrer Form unterscheiden, sondern die Unterschiede einzig und allein in den Parametern der Verteilungen zu finden sind, sodass $F_k^d = F^d$ für $k \in \mathcal{L}$ und $\boldsymbol{\theta} = \{\boldsymbol{\theta}_k \mid k \in \mathcal{L}\}$.

Eine weitere Annahme setzt voraus, dass auch Intensitäten verschiedener Klassen bei Kenntnis der Klassenzugehörigkeit als unabhängig angesehen werden. Damit ergibt sich die bedingte Verteilung der Intensitäten bei gegebener Klassenkonfiguration als finites Mischmodell der Form

$$p(\mathbf{y} | \mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = \prod_{i=1}^n \sum_{k \in \mathcal{L}} p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\theta}_k) \pi_k. \quad (2.4)$$

Der Faktor $\pi_k = p(x_i = k)$ bezeichnet dabei den Anteil der k -ten Mischkomponente. Für die Anteile gilt $\pi_k > 0$, $k \in \mathcal{L}$ und $\sum_{k \in \mathcal{L}} \pi_k = 1$.

Gegen die Annahme der unabhängig und identisch verteilten Intensitäten in (2.3) kann man diverse Einwände hervorbringen. So kann man sich vorstellen, dass Voxel an der Grenze zweier Klassen durchaus andere Intensitäten als Voxel in der Mitte dieser Gebiete aufweisen. Dieses Problem verstärkt sich bei MRT-Bildern mit geringer Auflösung, da mit zunehmender Voxel-

größe davon ausgegangen werden muss, dass sich die Intensität dieses Voxels aus einer Mischung mehrerer Gewebearten zusammensetzt. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten vorgeschlagen, diesem *partial volume effect* zu begegnen (vgl. beispielsweise Müller-Gärtner et al. (1992); Ángel González Ballester et al. (2002) und Feng und Tierney (2009)). Der partial volume effect soll an dieser Stelle nicht weiter betrachtet werden sondern ist Gegenstand der Diskussion in Kapitel 5. Neben dem partial volume effect sind MRT-Bilder oft von einer Ungleichmäßigkeit der Intensitäten (engl *intensity non-uniformity* INU) betroffen (Sled und Pike, 1998). Verantwortlich für diese Ungleichmäßigkeit sind neben einzelnen Bestandteilen des MRT-Scanners oft auch Interaktionen des Magnetfeldes mit dem zu untersuchenden Objekt. Die INU kann sich dabei in unterschiedlichen Signalstärken von Voxel der gleichen Gewebeart äußern. Dieses so entstehende *bias field* wird durch die Annahme von identisch verteilten Intensitäten bei gleicher Klassenzugehörigkeit nicht berücksichtigt und kann zu einer instabilen Schätzung der Intensitätsparameter und Klassenzugehörigkeit führen. Neben Ansätzen, die während der eigentlichen Segmentierung das bias field schätzen (van Leemput et al., 1999b, 2001), ist es üblich, die INU der MRT-Bilder durch einen Vorverarbeitungsschritt zum größten Teil zu beseitigen (Anbeek et al., 2004; Herskovits et al., 2008). Auch für die in Abschnitt 4.2 vorgestellten Daten wurde der Segmentierung ein solcher Schritt vorangestellt. Deshalb und auf Grund der starken Vereinfachung des Segmentierungsansatzes wird an Annahme (2.3) festgehalten.

Das Rauschen von T_1 -gewichteten MRT-Bildern folgt gewöhnlich einer Rice-Verteilung (Gudbjartsson und Patz, 1995). Sollten die Werte der Intensitäten im Verhältnis zum Rauschen allerdings größer sein, d.h. ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis aufweisen, so kann die Verteilung der Intensitäten

gut durch eine Normalverteilung approximiert werden (Sijbers und den Dekker, 2004). Das ist bei den hier behandelten MRT-Bildern in der Regel der Fall. In den nächsten beiden Abschnitten werden zwei verschiedene Verteilungen für F_d vorgestellt, zum einen die multivariate Normalverteilung und zum anderen die multivariate t -Verteilung.

2.2.1 Modellierung durch multivariate Normalverteilungen

Die häufigste Wahl für die bedingte Verteilung der Intensitäten bei gegebenen Klassenzugehörigkeiten ist die multivariate Normalverteilung:

$$\mathbf{Y}_i | x_i = k \stackrel{\text{iid}}{\sim} \mathcal{N}_d(\boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k), \quad i = 1, \dots, n. \quad (2.5)$$

Hierbei steht \mathcal{N}_d für die multivariate Normalverteilung der Dimension d mit Erwartungswertvektor $\boldsymbol{\mu}_k$ und Kovarianzmatrix $\boldsymbol{\Sigma}_k$. Die bedingte Verteilung des i -ten Voxels aus Gleichung (2.4) hat damit die Form

$$\begin{aligned} p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\theta}_k) &= p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k) \\ &= (2\pi)^{-\frac{d}{2}} |\boldsymbol{\Sigma}_k|^{-\frac{1}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2} (\mathbf{y}_i - \boldsymbol{\mu}_k)' \boldsymbol{\Sigma}_k^{-1} (\mathbf{y}_i - \boldsymbol{\mu}_k) \right\}. \end{aligned}$$

Mit dieser Wahl von F_d zählen zu den unbekannten Parametern des Mischmodells in Gleichung (2.4) die Erwartungswertvektoren, die Kovarianzmatrizen und die Anteile der Mischkomponenten

$$\boldsymbol{\theta} = \{(\boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k, \pi_k) \mid k \in \mathcal{L}\}.$$

Der Expectation-Maximization-Algorithmus (EM-Algorithmus, [Dempster et al. \(1977\)](#)) bietet eine Möglichkeit, die Komponenten von $\boldsymbol{\theta}$ anhand der Intensitäten zu schätzen. In Iteration $t+1$ ergibt sich eine neue Schätzung für die k -te Komponente von $\boldsymbol{\theta}$ mit Hilfe der aktuellen Schätzung $\boldsymbol{\theta}^t = \{(\boldsymbol{\mu}_k^t, \boldsymbol{\Sigma}_k^t, \pi_k^t) \mid k \in \mathcal{L}\}$ durch die Gleichungen

$$\begin{aligned} \boldsymbol{\mu}_k^{t+1} &= \frac{\sum_{i=1}^n p_{ik}^{t+1} \mathbf{y}_i}{\sum_{i=1}^n p_{ik}^{t+1}}, & \boldsymbol{\Sigma}_k^{t+1} &= \frac{\sum_{i=1}^n p_{ik}^{t+1} (\mathbf{y}_i - \boldsymbol{\mu}_k^{t+1})(\mathbf{y}_i - \boldsymbol{\mu}_k^{t+1})'}{\sum_{i=1}^n p_{ik}^{t+1}} \\ \pi_k^{t+1} &= \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n p_{ik}^{t+1} & \text{mit} & \quad p_{ik} = \frac{\pi_k^t p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\mu}_k^t, \boldsymbol{\Sigma}_k^t)}{\sum_{k \in \mathcal{L}} \pi_k^t p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\mu}_k^t, \boldsymbol{\Sigma}_k^t)}. \end{aligned}$$

Dieses Vorgehen stellt die Grundlage für viele existierende Algorithmen zur Segmentierung von MRT-Bildern dar, siehe auch [Zhang et al. \(2001\)](#) und [van Leemput et al. \(2001\)](#). In der vorliegenden Arbeit soll dieser Ansatz nicht verfolgt werden. Stattdessen werden die Erwartungswertvektoren und Kovarianzmatrizen als Zufallsvariablen betrachtet, denen selbst wiederum Priori-Verteilungen zugewiesen werden. Die Anteile der Mischkomponenten werden separat modelliert. Damit erweitert sich die Posteriori-Verteilung aus Gleichung (2.2) zu

$$p(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta} | \mathbf{y}) \propto p(\mathbf{y} | \mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) p(\boldsymbol{\theta}) p(\mathbf{x}) \quad (2.6)$$

mit $\boldsymbol{\theta} = \{(\boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k) \mid k \in \mathcal{L}\}$.

Wahl der Priori-Verteilungen für $\boldsymbol{\mu}_k$ und $\boldsymbol{\Sigma}_k$

Über die Parameter der multivariaten Normalverteilung liegen a priori nur wenig Informationen vor. Von daher ist es nahe liegend, eine nichtinformative

Priori-Verteilung für die Normalverteilungsparameter zu wählen. Eine auf Grund ihrer Einfachheit oft genutzte nichtinformative Priori-Verteilung für die gemeinsame Verteilung von $\boldsymbol{\mu}_k$ und $\boldsymbol{\Sigma}_k$ ist Jeffrey's Priori. Diese ergibt sich im Allgemeinen für einen Parametervektor $\boldsymbol{\theta}$ als

$$p(\boldsymbol{\theta}) \propto \sqrt{|I(\boldsymbol{\theta})|}.$$

Dabei bezeichnet $|I(\boldsymbol{\theta})|$ die Determinante der Fisher-Information. Im Fall der multivariaten Normalverteilung ergibt sich Jeffrey's Priori als

$$p(\boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k) \propto |\boldsymbol{\Sigma}_k|^{-\frac{d+1}{2}}.$$

Um später die Posteriori-Verteilung $p(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta} | \mathbf{y})$ simulieren zu können, müssen unter anderem die vollständig bedingten Verteilungen für $\boldsymbol{\mu}_k$ und $\boldsymbol{\Sigma}_k$ zur Verfügung stehen. Nach [Gelman et al. \(2003\)](#) lassen sich diese als Grenzfall der konjugierten Priori-Verteilung herleiten. Damit ergibt sich die marginale Verteilung für $\boldsymbol{\Sigma}_k$ als

$$\boldsymbol{\Sigma}_k | \mathbf{y}_k \sim \mathcal{W}^{-1}(n_k - 1, \mathbf{S}_k).$$

Hierbei bezeichnet \mathbf{y}_k den Vektor der Intensitäten, die der Klasse k zugeordnet werden und n_k die Anzahl der Voxel in \mathbf{y}_k . \mathbf{S}_k ist die Summe der quadrierten Abweichungen der Intensitäten von ihrem Mittelwert

$$\mathbf{S}_k = \sum_{j=1}^{n_k} (\mathbf{y}_{jk} - \bar{\mathbf{y}}_k)(\mathbf{y}_{jk} - \bar{\mathbf{y}}_k)',$$

mit $\bar{\mathbf{y}}_k = \sum_{j=1}^{n_k} \mathbf{y}_{kj}$. $\mathcal{W}^{-1}(\nu, \boldsymbol{\Phi})$ stellt die inverse Wishart-Verteilung mit ν Freiheitsgraden und Präzisionsmatrix $\boldsymbol{\Phi}$ dar. Die bedingte Verteilung von $\boldsymbol{\mu}_k$

gegeben der Kovarianzmatrix und den Intensitäten lautet

$$\boldsymbol{\mu}_k | \boldsymbol{\Sigma}_k, \mathbf{y}_k \sim \mathcal{N}_d(\bar{\mathbf{y}}_k, \frac{1}{n_k} \boldsymbol{\Sigma}_k).$$

Von den Wahrscheinlichkeiten für die Klassenzugehörigkeiten abgesehen, sind damit alle Größen der Posteriori-Verteilung (2.6) ermittelt.

2.2.2 Modellierung durch multivariate t -Verteilungen

Eine Alternative zur multivariaten Normalverteilung stellt die multivariate t -Verteilung dar:

$$\mathbf{Y}_i | x_i = k \stackrel{\text{iid}}{\sim} t_d(\boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k, \nu_k), \quad i = 1, \dots, n. \quad (2.7)$$

t_d bezeichnet hierbei die d -dimensionale t -Verteilung mit Nichtzentralitätsparameter $\boldsymbol{\mu}_k$, Kovarianzmatrix $\boldsymbol{\Sigma}_k$ und Anzahl der Freiheitsgraden ν_k . Die multivariate t -Verteilung wird oft als robuste Erweiterung zur multivariaten Normalverteilung angesehen (Lin et al., 2004; McLachlan und Peel, 1998; Peel und McLachlan, 2000; Svensén und Bishop, 2005). Die Likelihood-Funktion von \mathbf{y}_i bei gegebener Klassenzugehörigkeit lautet unter dieser Annahme

$$\begin{aligned} p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\theta}_k) &= p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k, \nu_k) \\ &= \frac{\Gamma(\frac{\nu_k + d}{2}) |\boldsymbol{\Sigma}_k|^{-\frac{1}{2}}}{\Gamma(\frac{\nu_k}{2}) (\nu_k \pi)^{\frac{d}{2}}} \left(1 + \frac{1}{\nu_k} (\mathbf{y}_i - \boldsymbol{\mu}_k)' \boldsymbol{\Sigma}_k^{-1} (\mathbf{y}_i - \boldsymbol{\mu}_k) \right)^{-\frac{\nu_k + d}{2}}. \end{aligned}$$

Die unbekannten Parameter des so resultierenden Mischmodells sind die Nichtzentralitätsparameter, die Korrelationsmatrizen, die Anzahl der Frei-

heitsgrade und die Anteile der Mischkomponenten

$$\boldsymbol{\theta} = \{(\boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k, \nu_k, \pi_k) \mid k \in \mathcal{L}\}.$$

Wie [Peel und McLachlan \(2000\)](#) und [Lin et al. \(2004, 2009\)](#) zeigen, lassen sich auch diese Parameter mit dem EM-Algorithmus bzw. mit diversen Modifikationen des EM-Algorithmus schätzen. Wie auch im vorigen Teilabschnitt beschrieben, werden die Parameter $\boldsymbol{\mu}_k$, $\boldsymbol{\Sigma}_k$ und ν_k hier als Zufallsvariablen betrachtet. Die Wahl der Priori-Verteilungen wird im Folgenden beschrieben.

Wahl der Priori-Verteilungen für $\boldsymbol{\mu}_k$, $\boldsymbol{\Sigma}_k$ und ν_k

Nach [Kotz und Nadarajah \(2004\)](#) kann eine multivariat-t-verteilte Zufallsvariable \mathbf{Y} durch die unabhängigen Zufallsvariablen \mathbf{Z} und $\nu \mathbf{S}^2 / \sigma^2$ dargestellt werden:

$$\mathbf{Y} = \mathbf{S}^{-1} \mathbf{Z} + \boldsymbol{\mu}.$$

Hierbei folgt \mathbf{Z} einer multivariaten Normalverteilung mit Erwartungswertvektor $\mathbf{0}$ und Kovarianzmatrix $\boldsymbol{\Sigma}$ und $\nu \mathbf{S}^2 / \sigma^2$ einer χ^2 -Verteilung mit ν Freiheitsgraden. Diese Darstellung erlaubt nach [Liu \(2008\)](#) die Schätzung der Intensitätsparameter für Modell (2.7) nach dem folgendem Schema: Zusätzlich zu den Intensitätsparametern $\boldsymbol{\mu}_k$ und $\boldsymbol{\Sigma}_k$ werden unabhängige Gewichte q_i , $i = 1, \dots, n$ definiert, die einer χ^2 -Verteilung mit ν Freiheitsgraden folgen, $q_i \sim \chi_\nu^2 / \nu$. Bedingt auf die Klassenzugehörigkeit $x_i = k$ und die Gewichte $\mathbf{q} = (q_1, \dots, q_n)$, folgt \mathbf{y}_i einer multivariaten Normalverteilung mit Erwartungswertvektor $\boldsymbol{\mu}_k$ und Kovarianzmatrix $\boldsymbol{\Sigma}_k / q_i$

$$\mathbf{y}_i | x_i, q_i \sim \mathcal{N}_d(\boldsymbol{\mu}_k, \frac{1}{q_i} \boldsymbol{\Sigma}_k). \quad (2.8)$$

Gibt man für $\boldsymbol{\mu}_k$ und $\boldsymbol{\Sigma}_k$ die gleiche nichtinformative Priori-Verteilung wie im Fall der multivariaten Normalverteilung vor, d.h.

$$p(\boldsymbol{\mu}_k, \boldsymbol{\Sigma}_k) \propto |\boldsymbol{\Sigma}_k|^{-\frac{d+1}{2}},$$

so ergibt sich für die Kovarianzmatrix eine inverse Wishart-Verteilung als marginale Verteilung:

$$\boldsymbol{\Sigma}_k | \mathbf{q}_k, \mathbf{y}_k \sim \mathcal{W}^{-1}(q_{\cdot k}, \mathbf{S}_k).$$

Hierbei umfasst \mathbf{q}_k alle Werte von \mathbf{q} , die der Klasse k zugeordnet werden. \mathbf{S}_k ist definiert als

$$\mathbf{S}_k = \sum_{j=1}^{n_k} q_j (\mathbf{y}_{jk} - \tilde{\mathbf{y}}_k)(\mathbf{y}_{jk} - \tilde{\mathbf{y}}_k)'$$

mit $\tilde{\mathbf{y}}_k = \frac{1}{q_{\cdot k}} \sum_{j=1}^{n_k} q_j \mathbf{y}_{jk}$ und $q_{\cdot k}$ bezeichnet die Summe über alle Gewichte, die der Klasse k zugeordnet werden: $q_{\cdot k} = \sum_{j=1}^{n_k} q_j$. Bedingt auf \mathbf{q}_k und $\boldsymbol{\Sigma}_k$ folgt der Erwartungswertvektor $\boldsymbol{\mu}_k$ einer multivariaten Normalverteilung:

$$\boldsymbol{\mu}_k | \boldsymbol{\Sigma}_k, \mathbf{q}_k, \mathbf{y}_k \sim \mathcal{N}_d(\tilde{\mathbf{y}}_k, \frac{1}{q_{\cdot k}} \boldsymbol{\Sigma}_k).$$

Die Gewichte sind bei bekannten anderen Größen unabhängig χ^2 -verteilt:

$$q_{jk} | \boldsymbol{\Sigma}_k, \boldsymbol{\mu}_k, \mathbf{y}_k \sim \chi^2_{\nu+d} / [\nu + (\mathbf{y}_{jk} - \boldsymbol{\mu}_k)' \boldsymbol{\Sigma}_k^{-1} (\mathbf{y}_{jk} - \boldsymbol{\mu}_k)].$$

[Liu \(2008\)](#) führt an, dass die Abhängigkeit zwischen $\boldsymbol{\Sigma}_k$ und \mathbf{q}_k in den obigen Verteilungen zu hoch ist, so dass eine effektive Simulation der Größen nicht möglich ist. Stattdessen wird vorgeschlagen, einen weiteren „nuisance

Parameter“ einzuführen, der Σ_k und \mathbf{q}_k miteinander verbindet:

$$\begin{aligned} (\Sigma_k, \mathbf{q}_k) &\longrightarrow \gamma_k(\Sigma_k, \mathbf{q}_k) \\ &= (\gamma_k \Sigma_k, \gamma_k q_{1k}, \dots, \gamma_k q_{n_k k}) \end{aligned}$$

wobei $\gamma_k > 0$ einer χ^2 -Verteilung folgt:

$$\gamma_k | \mathbf{q}_k \sim \chi_{n_k \nu}^2 / (\nu q_{\cdot k}).$$

Eine Alternative zu diesem Vorgehen stellt das gemeinsame Ziehen von Σ_k und \mathbf{q}_k dar. Dabei werden in dem in Abschnitt 3.2.1 vorgestellten Gibbs-Sampler neue Zustände für Σ_k und \mathbf{q}_k anhand des Metropolis-Hastings-Algorithmus generiert. Näheres dazu in Abschnitt 3.2.

Für die Anzahl der Freiheitsgrade gibt es verschiedene Vorschläge (vgl. Liu (1995)). Üblicherweise wird ν auf einen bestimmten Wert fixiert. Da die multivariate t -Verteilung für großes ν in eine multivariate Normalverteilung übergeht, sollte der Wert nicht zu hoch gewählt werden. Liu (2008) schlägt Werte aus dem Intervall $[0; 5]$ vor.

2.3 Modellierung der Klassenwahrscheinlichkeiten

In den letzten Abschnitten wurde dargestellt, wie die bedingte Verteilung der Intensitäten bei gegebener Klassenzugehörigkeit modelliert werden kann. Damit ist das Beobachtungsmodell $p(\mathbf{y} | \mathbf{x}, \boldsymbol{\theta})$ und die zugehörige Priori-Verteilung $p(\boldsymbol{\theta})$ der Posteriori-Verteilung (2.6) spezifiziert. In Abschnitt 2.1 wurde bereits darauf hingewiesen, wie die Priori-Verteilung der Klassenkonfiguration $p(\mathbf{x})$ im Rahmen der Bayes-Inferenz als Information vor der Datenerhebung angesehen und interpretiert werden kann. Diese Sichtweise ist für das vorlie-

gende Segmentierungsvorhaben nur bedingt geeignet. In den folgenden Teilabschnitten soll gezeigt werden, wie $p(\mathbf{x})$ als eine Art Regularisierungsterm angesehen werden kann, indem die Klassenkonfiguration der Nachbarschaft eines jeden Voxels und damit die räumliche Struktur der 3D-MRT-Bilder berücksichtigt wird. Eine solche Modellierung lässt sich mit einem Markov-Zufallsfeld (MZF) realisieren. Bevor darauf eingegangen werden kann, muss zunächst der Begriff des Nachbarschaftssystems erläutert werden. Die Ausführungen orientieren sich zum größten Teil an [Li \(2009\)](#) und [Winkler \(2006\)](#).

2.3.1 Nachbarschaftssystem

Die Voxel eines 3D-MRT-Bildes sind auf einem regulären Gitter angeordnet. Ausgehend von Voxel i bezeichne N_i die Nachbarschaft von i . Eine solche Nachbarschaft wird durch zwei Eigenschaften eindeutig charakterisiert: Zum einen ist i selbst nicht Element seiner eigenen Nachbarschaft

$$i \notin N_i,$$

und zum anderen ist Voxel i automatisch Element der Nachbarschaft von Voxel i' , wenn i' Nachbar von i ist

$$i \in N_{i'} \iff i' \in N_i.$$

Die Menge der Nachbarschaften aller Voxel, das Nachbarschaftssystem, wird im Folgenden mit N bezeichnet

$$N = \{N_i \mid i = 1, \dots, n\}.$$

Hinter der Betrachtung eines Nachbarschaftssystems steckt die Idee, dass

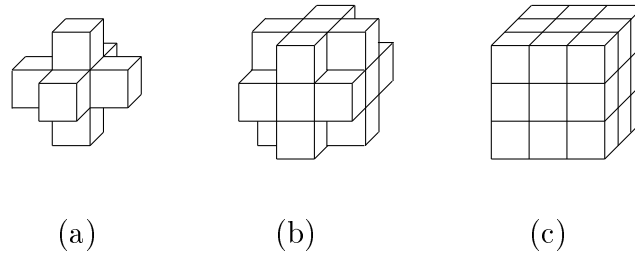


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung der Nachbarschaften erster Ordnung (a), zweiter Ordnung (b) und dritter Ordnung (c).

man die Zuordnung eines Voxels i in eine der Klassen in \mathcal{L} von den bereits getätigten Zuordnungen der Voxel aus N_i abhängig machen will. Damit soll erreicht werden, dass ein Voxel, der beispielsweise nur von WM umgeben ist, auch eine hohe Wahrscheinlichkeit aufweist, dieser Klasse zugeordnet zu werden. In diesem Zusammenhang ist die Größe und Form der Nachbarschaft, d.h. die Anzahl der Voxel in N_i und deren Lage um Voxel i , von zentraler Bedeutung. Man unterscheidet dabei verschiedene Ordnungen der Nachbarschaft. Eine schematische Darstellung der Nachbarschaften erster, zweiter und dritter Ordnung befindet sich in [Abbildung 2.1](#). Die Nachbarschaft erster Ordnung enthält nur die sechs Voxel, die mit einer ihrer Flächen unmittelbar an Voxel i Grenzen. In der Nachbarschaft zweiter Ordnung befinden sich all die Voxel, die mindestens mit einer Kante an Voxel i Grenzen. Sie weist damit 18 Elemente auf. Die Nachbarschaft dritter Ordnung enthält zusätzlich noch die Voxel, die mit einer ihrer Ecken an Voxel i grenzen, also insgesamt 26 Elemente.

2.3.2 Markov-Zufallsfelder

Die Modellierung der Klassenwahrscheinlichkeiten über ein MZF stellt eine Möglichkeit dar, ein vorhandenes Nachbarschaftssystem zu berücksichtigen. Dabei wird $\mathbf{X} = \{X_1, \dots, X_n\}$ als eine Familie von Zufallsvariablen aufge-

fasst, wobei jede Zufallsvariable Werte in \mathcal{L} annimmt. Damit \mathbf{X} ein MZF bezüglich eines Nachbarschaftssystems N ist, müssen für eine Realisierung $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ von \mathbf{X} folgende zwei Bedingungen erfüllt sein:

1. $p(\mathbf{x}) > 0, \quad \forall \mathbf{x} \in \mathcal{X}$
2. $p(x_i \mid \mathbf{x} \setminus x_i) = P(x_i \mid \mathbf{x}_{N_i})$.

Hierbei bezeichnet $\mathbf{x} \setminus x_i$ die Ausprägung von \mathbf{X} ohne x_i und $\mathbf{x}_{N_i} = \{x_{i'} \mid i' \in N_i\}$. Der erste Punkt besagt, dass jede beliebige Klassenkonfiguration eine positive Wahrscheinlichkeit haben muss. Die zweite Bedingung ist als Markov-Eigenschaft bekannt. Sie verlangt, dass bei gegebener Klassenzugehörigkeit aller anderen Voxel, die bedingte Wahrscheinlichkeit für die Ausprägung x_i von Voxel i nur von Elementen aus der Nachbarschaft N_i abhängen darf. Auf diese Weise üben nur benachbarte Voxel einen direkten Einfluss aufeinander aus.

Durch die Markov-Eigenschaft wird ein MZF über seine bedingte Verteilung spezifiziert, sodass zunächst kein einfacher Zugang zu der gemeinsamen Verteilung $p(\mathbf{x})$ von \mathbf{X} besteht. An dieser Stelle greift das Hammersley-Clifford-Theorem ([Hammersley und Clifford, 1971](#)). Es besagt, dass ein MZF äquivalent zu einem Gibbs-Zufallsfeld (GZF) ist. Damit besitzt \mathbf{X} eine Gibbs-Verteilung, wodurch die gemeinsame Verteilung $p(\mathbf{x})$ geschrieben werden kann als

$$p(\mathbf{x}) = \frac{1}{Z} \exp \left\{ -\frac{1}{T} U(\mathbf{x}) \right\} \quad (2.9)$$

mit

$$Z = \sum_{\mathbf{x} \in \mathcal{X}} \exp \left\{ -\frac{1}{T} U(\mathbf{x}) \right\}.$$

Die Gibbs-Verteilung hat ihren Ursprung in der statistischen Physik, weshalb der Parameter T als Temperatur, die Normalisierungskonstante Z als Partitionsfunktion und $U(\mathbf{x})$ auch als Energiefunktion bezeichnet wird.

Die Temperatur T bestimmt die Varianz der Gibbs-Verteilung. Hohe Werte von T führen dazu, dass die möglichen Klassenkonfigurationen in \mathcal{X} gleichverteilt sind, während bei niedrigen Werten von T die Klassenkonfigurationen $\mathbf{x} \in \mathcal{X}$ favorisiert werden, die sich um das globale Maximum der Energiefunktion konzentrieren.

Bei gegebener Nachbarschaft N_i von Voxel i lässt sich die bedingte Verteilung von x_i schreiben als

$$p(x_i | \mathbf{x}_{N_i}) = \frac{\exp \{-U(x_i | \mathbf{x}_{N_i})\}}{\sum_{k \in \mathcal{L}} \exp \{-U(k | \mathbf{x}_{N_i})\}}. \quad (2.10)$$

Damit $p(\mathbf{x})$ berechnet werden kann, muss die Partitionsfunktion Z ausgewertet werden, was mit der Berücksichtigung aller möglichen Klassenkonfigurationen in \mathcal{X} einhergeht. Diese Berechnung stellt selbst für eine kleine Anzahl von K möglichen Klassen ein kombinatorisches Problem dar. Aus diesem Grund erscheint die Betrachtung der bedingten Verteilung in (2.10) geeigneter als die gemeinsame Verteilung (2.9).

Die Energiefunktion ist definiert als die Summe der Clique-Potentiale $V_c(\mathbf{x})$ über alle Cliques c :

$$U(\mathbf{x}) = \sum_{c \in \mathcal{C}} V_c(\mathbf{x}).$$

Als Clique c wird dabei eine Teilmenge von benachbarten Voxel bezeichnet. \mathcal{C} stellt den Raum aller möglichen Cliques für gegebene Voxel und N dar. Die genaue Form der Clique-Potentiale und damit der Energie wird durch die

Beschaffenheit von \mathbf{x} und durch die Aufgabe des MZFs festgelegt. Bekannte Beispiele sind das Ising- und das Potts-Modell, wie sie unter Anderem in [Li \(2009\)](#) und [Winkler \(2006\)](#) behandelt werden.

2.3.3 Wahl der Energiefunktion

Die hier vorgestellte Energiefunktion hat bereits in früheren Algorithmen zur Segmentierung von MRT-Bildern gute Ergebnisse geliefert ([van Leemput et al., 1999a, 2001](#)). Grundlage ist ein verallgemeinertes Ising- und damit ein Potts-Modell der Form

$$U(x_i|\mathbf{x}_{N_i}) = \sum_{k \in \mathcal{L}} \beta_{x_i,k} b_{ik}. \quad (2.11)$$

Hierbei bezeichnet b_{ik} die Anzahl der Voxel aus N_i mit Klassenzugehörigkeit k und $\beta_{x_i,k}$ die von x_i abhängigen Parameter des Zufallsfeldes. Jede Klasse bekommt damit eigene Parameter zugeordnet, die bestimmen, wie stark verschieden klassifizierte Voxel aus der Nachbarschaft die Regularisierung durch das MZF beeinflussen.

Fasst man die Werte für b_{ik} , $k \in \mathcal{L}$ in einem Nachbarschaftskonfigurationsvektor $\mathbf{b}_i = (b_{i1}, \dots, b_{iK})$ zusammen und definiert zusätzlich die $K \times K$ Parametermatrix

$$\mathbf{B} = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \dots & \beta_{1K} \\ \vdots & & \vdots \\ \beta_{K1} & \dots & \beta_{KK} \end{pmatrix},$$

so kann (2.11) wie folgt geschrieben werden:

$$U(x_i|\mathbf{x}_{N_i}, \mathbf{B}) = \mathbf{z}_i' \mathbf{B} \mathbf{b}_i. \quad (2.12)$$

Dabei ist der Vektor \mathbf{z}_i ein K -dimensionaler Dummy-Vektor, der an der Stelle k eine Eins aufweist, wenn $x_i = k$ gilt.

Um eine Überregularisierung durch das MZF bei der Segmentierung zu vermeiden, schlagen [van Leemput et al. \(1999a\)](#) an dieser Stelle vor, die Parameter in \mathbf{B} zu restringieren. Es wird angenommen, dass ein Voxel, der beispielsweise von GM umgeben ist, die gleiche Wahrscheinlichkeit aufweisen soll, zur WM als auch zur GM klassifiziert zu werden. Dies wird erreicht, indem die entsprechenden Parameter in \mathbf{B} gleichgesetzt werden, für den angesprochenen Sachverhalt bedeutet das $\beta_{\text{wm,wm}} = \beta_{\text{gm,wm}}$. Die Autoren verfahren analog mit den anderen Kombinationen der Gewebearten. Da in der vorliegenden Arbeit die Extraktion vorhandener Läsionen im Vordergrund steht, werden der Parametermatrix \mathbf{B} nur die Restriktionen $\beta_{\text{les,wm}} = \beta_{\text{wm,wm}}$ und $\beta_{\text{wm,les}} = \beta_{\text{les,les}}$ auferlegt.

Eine Alternative Energiefunktion zu (2.11) stellt

$$U(x_i|\mathbf{x}_{N_i}) = \beta \sum_{j \in N_i} I(x_j \neq x_i) \quad (2.13)$$

dar ([Woolrich et al., 2005](#)). Mit dem Wert $c_{ik} = \sum_{j \in N_i} I(x_j \neq k)$ und dem Vektor $\mathbf{c}_i = (c_{i1}, \dots, c_{iK})$ kann (2.13) ähnlich wie (2.12) geschrieben werden:

$$U(x_i|\mathbf{x}_{N_i}) = \mathbf{z}_i \beta \mathbf{c}_i.$$

Diese Schreibweise erlaubt es, den Parameter β in ähnlicher Art und Weise zu schätzen, wie die Parameter der anderen Energiefunktion.

Parameterschätzung

Es gibt unterschiedliche Methoden die Parametermatrix \mathbf{B} zu schätzen. [van Leemput et al. \(1999a, 2001\)](#) führen in jeder Iteration ihres EM-Algorithmus

eine Schätzung basierend auf der Methode der Kleinsten-Quadrate (KQ-Methode) durch. Der Vorteil dieses Vorgehens ist, dass die Parameterschätzung und Segmentierung simultan vollzogen wird und somit nicht auf bestimmte MRT-Sequenzen beschränkt bleibt. Weitere Möglichkeiten für eine gleichzeitige Segmentierung und Schätzung der MZF-Parameter sind in [Li \(2009\)](#) zu finden. In dieser Arbeit jedoch sollen die MZF-Parameter a priori durch ein Pilot-Experiment bestimmt werden. Obwohl diese Methode den Nachteil hat, dass die so erhaltenen Parameter nicht auf jede Situation übertragbar sind, so ist sie doch bei vielen Autoren anzutreffen. So schätzen beispielsweise [Feng und Tierney \(2009\)](#) die Parameter aus zuvor segmentierten Bildern, währenddessen [Khayati et al. \(2008\)](#) experimentell bestimmte Werte verwenden. Kapitel 3 geht näher auf die Schätzung von \mathbf{B} und auf die Parameterrestriktion ein.

Sind die Parameter geschätzt, so lassen sich Realisierungen eines GZFs mit Hilfe des Gibbs-Samplers (3.2.1) simulieren ([Li, 2009](#)). Abbildung 2.2 zeigt Realisierungen für ein GZF mit den angesprochenen Energiefunktionen nach der in Abschnitt 3.1 beschriebenen Parameterschätzung (Tabelle A.2). Die vier verwendeten Graustufen entsprechen von dunkel nach hell den Klassen der CSF, GM, WM und Läsionen. Lässt man die vierte Spalte außer Acht, so kann man keinen Einfluss der Nachbarschaftsordnung erkennen, jedes simulierte Bild wird von Rauschen dominiert. Hinsichtlich der verwendeten Energiefunktionen ist allerdings ein Unterschied feststellbar. Während unter Verwendung von Energiefunktion (2.11) nahezu alle vier Klassen gleichberechtigt nebeneinander stehen, so dominieren die hellen Pixel (WM und Läsionen) in der zweiten Spalte. Dies kann der Parameterrestriktion zugesprochen werden. Die dritte Spalte ähnelt der ersten, allerdings nimmt das Rauschen zu. In der fünften Spalte befinden sich Bilder, die mit Energie-

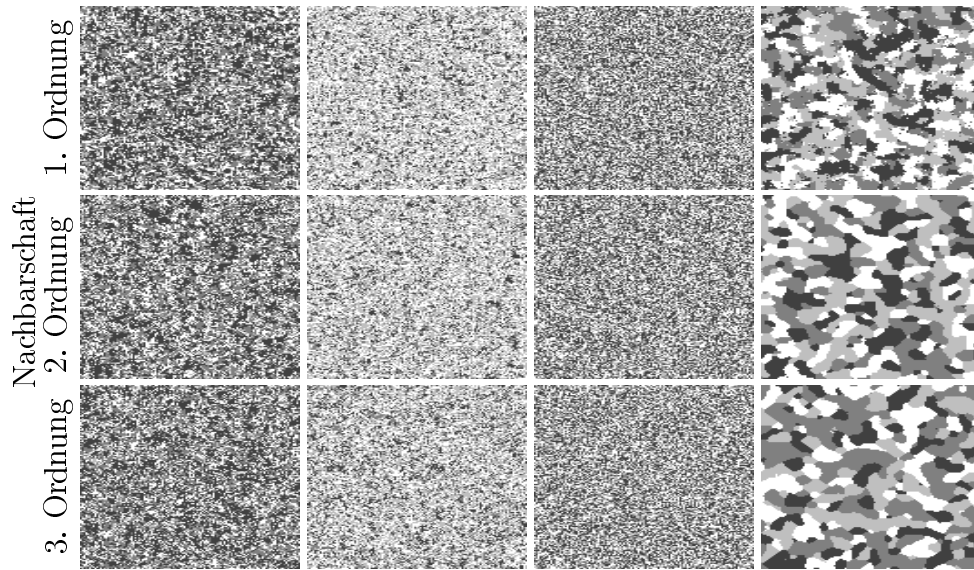


Abbildung 2.2: Realisierungen des MZFs für verschiedene Nachbarschaftsordnungen und Energiefunktionen. Erste Spalte: Energiefunktion (2.11). Zweite Spalte: Energiefunktion (2.11) mit Parameterrestriktion. Dritte Spalte: Energiefunktion (2.13). Vierte Spalte: Energiefunktion (2.13) mit $\beta = 1$.

funktion (2.13) und $\beta = 1$ simuliert wurden. Die dort sichtbaren Strukturen werden eigentlich auch für die anderen Simulationen erwartet, die geschätzten Parameterwerte lassen dies allerdings nicht zu.

Kapitel 3

Implementierung

Die folgenden Abschnitte sollen einzelne Aspekte der Implementierung aufzeigen. Neben der Parameterschätzung für das MZF wird dargestellt, wie die Posteriori-Verteilung simuliert werden kann. Außerdem wird darauf eingegangen, auf welche Art und Weise die Intensitäts-Parameter und die Klassenkonfiguration initialisiert werden und wie die Segmentierung parallelisiert werden kann.

3.1 MZF-Parameterschätzung

Um die in Kapitel 2 vorgestellte Methode für die Segmentierung von MRT-Bildern einzusetzen, müssen die Parameter des in Abschnitt 2.3.2 eingeführten MZFs geschätzt werden. Gegeben der Segmentierung lassen sich die MZF-Parameter der Energiefunktion (2.11) durch einen Kleinste-Quadrate-Schätzer (KQ-Schätzer) bestimmen (Li, 2009; van Leemput et al., 1999a). Um dies zu ermöglichen, werden die Zeilen der unbekannten MZF-Parametermatrix \mathbf{B} als $K^2 \times 1$ -Vektor geschrieben, wobei K die Anzahl der Klassen in \mathcal{L} dar-

stellt:

$$\boldsymbol{\beta} = (\beta_{11}, \dots, \beta_{1K}, \dots, \beta_{K1}, \dots, \beta_{KK})'.$$

Zudem wird die aktuelle Nachbarschaftskonfiguration \mathbf{b}_i von Voxel i mit den Komponenten des Dummy-Vektors \mathbf{z}_i als $K^2 \times 1$ -Vektor zusammengefasst:

$$\mathbf{v}_{\mathbf{z}_i, \mathbf{b}_i} = (z_{i1}\mathbf{b}_i', \dots, z_{iK}\mathbf{b}_i')'.$$

Somit kann die Energiefunktion (2.11) geschrieben werden als

$$\begin{aligned} U(x_i | \mathbf{x}_{N_i}, \mathbf{B}) &= \mathbf{z}_i' \mathbf{B} \mathbf{b}_i \\ &= \mathbf{v}_{\mathbf{z}_i, \mathbf{b}_i}' \boldsymbol{\beta}. \end{aligned}$$

Da \mathbf{b}_i die gesamte Nachbarschaftskonfiguration \mathbf{x}_{N_i} beinhaltet, kann man $p(x_i | \mathbf{x}_{N_i}, \boldsymbol{\beta})$ wie folgt ausdrücken:

$$\begin{aligned} p(x_i | \mathbf{x}_{N_i}, \boldsymbol{\beta}) &= p(x_i | \mathbf{b}_i, \boldsymbol{\beta}) \\ &= \frac{p(x_i, \mathbf{b}_i | \boldsymbol{\beta})}{p(\mathbf{b}_i | \boldsymbol{\beta})}. \end{aligned} \tag{3.1}$$

Ersetzt man die linke Seite von Gleichung (3.1) durch die rechte Seite von Gleichung (2.10), so gilt nach einer Umstellung die Beziehung

$$\frac{\exp\{-U(x_i | \mathbf{b}_i, \boldsymbol{\beta})\}}{p(x_i, \mathbf{b}_i | \boldsymbol{\beta})} = \frac{\sum_{k \in \mathcal{L}} \exp\{-U(k | \mathbf{b}_i, \boldsymbol{\beta})\}}{p(\mathbf{b}_i | \boldsymbol{\beta})}. \tag{3.2}$$

Da die rechte Seite von Gleichung (3.2) unabhängig von x_i ist, gilt das gleiche für die linke Seite. Bezeichnet x_i^* eine andere Klassenzugehörigkeit als x_i , so

gilt damit

$$\frac{\exp\{-U(x_i|\mathbf{b}_i, \boldsymbol{\beta})\}}{p(x_i, \mathbf{b}_i|\boldsymbol{\beta})} = \frac{\exp\{-U(x_i^*|\mathbf{b}_i, \boldsymbol{\beta})\}}{p(x_i^*, \mathbf{b}_i|\boldsymbol{\beta})}. \quad (3.3)$$

Durch Einsetzen der Energiefunktion (2.11) und Umformungen erhält man

$$\log \left(\frac{p(x_i, \mathbf{b}_i|\boldsymbol{\beta})}{p(x_i^*, \mathbf{b}_i|\boldsymbol{\beta})} \right) = \mathbf{z}_i^{*'} \mathbf{B} \mathbf{b}_i - \mathbf{z}_i' \mathbf{B} \mathbf{b}_i \quad (3.4)$$

$$= \mathbf{v}_{\mathbf{z}_i^*, \mathbf{b}_i}' \boldsymbol{\beta} - \mathbf{v}_{\mathbf{z}_i, \mathbf{b}_i}' \boldsymbol{\beta} \quad (3.5)$$

$$= (\mathbf{v}_{\mathbf{z}_i^*, \mathbf{b}_i}' - \mathbf{v}_{\mathbf{z}_i, \mathbf{b}_i}') \boldsymbol{\beta}. \quad (3.6)$$

Während $\mathbf{v}_{\mathbf{z}_i, \mathbf{b}_i}$ und $\mathbf{v}_{\mathbf{z}_i^*, \mathbf{b}_i}$ bei einer existierenden Segmentierung \mathbf{x} beobachtet werden können, müssen $p(x_i, \mathbf{b}_i|\boldsymbol{\beta})$ und $p(x_i^*, \mathbf{b}_i|\boldsymbol{\beta})$ durch die relative Häufigkeit der Konfiguration x_i und \mathbf{b}_i bzw. x_i^* und \mathbf{b}_i geschätzt werden. Liegen alle Daten vor, so kann der unbekannte Parametervektor $\boldsymbol{\beta}$ durch Lösen des linearen Gleichungssystems (3.6) geschätzt werden. Um die in Abschnitt 2.3.3 angesprochenen Parameterrestriktionen zu berücksichtigen, werden die betreffenden Spalten in Gleichung (3.6) miteinander addiert.

Möchte man die vorgestellte Parameterschätzung nicht von einer einzigen Segmentierung abhängig machen, so kann man leicht mehrere segmentierte 3D-MRT-Bilder in die Schätzung einbinden. Liegen m segmentierte Bilder mit insgesamt n Voxel vor, so kann der KQ-Schätzer geschrieben werden als

$$\hat{\boldsymbol{\beta}} = (\mathbf{V}'\mathbf{V})^{-1} \mathbf{V}'\mathbf{h}, \quad (3.7)$$

wobei

$$\mathbf{V} = ((\mathbf{v}_{\mathbf{z}_1^*, \mathbf{b}_1}' - \mathbf{v}_{\mathbf{z}_1, \mathbf{b}_1}'), \dots, (\mathbf{v}_{\mathbf{z}_n^*, \mathbf{b}_n}' - \mathbf{v}_{\mathbf{z}_n, \mathbf{b}_n}'))'$$

und

$$\mathbf{h} = \left(\log \left(\frac{p(x_1, \mathbf{b}_1 | \boldsymbol{\beta})}{p(x_1^*, \mathbf{b}_1 | \boldsymbol{\beta})} \right), \dots, \log \left(\frac{p(x_n, \mathbf{b}_n | \boldsymbol{\beta})}{p(x_n^*, \mathbf{b}_n | \boldsymbol{\beta})} \right) \right)'.$$

Die Matrix \mathbf{V} ist von der Dimension $n \times K^2$. Die Anzahl der Voxel ist bei einem 3D-MRT-Bilder des Gehirns in der Regel sehr hoch, sodass n bei mehreren MRT-Bildern einen extrem hohen Wert annehmen kann. Um dennoch die Größen in Gleichung (3.7) ohne großen computationalen Aufwand berechnen zu können, wird im Folgenden dargestellt, wie der KQ-Schätzer $\hat{\boldsymbol{\beta}}$ aus den Komponenten der KQ-Schätzer der einzelnen MRT-Bilder zusammengesetzt werden kann. Dafür wird die Matrix \mathbf{V} und der Vektor \mathbf{h} wie folgt geschrieben:

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} v_{11} & \dots & v_{1K^2} \\ \vdots & & \vdots \\ v_{n1} & \dots & v_{nK^2} \end{pmatrix}, \quad \mathbf{h} = \begin{pmatrix} h_1 \\ \vdots \\ h_n \end{pmatrix}.$$

Damit kann man die Größen des KQ-Schätzers darstellen als

$$\mathbf{V}'\mathbf{V} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n v_{i1}^2 & \sum_{i=1}^n v_{i1}v_{i2} & \dots & \sum_{i=1}^n v_{i1}v_{iK^2} \\ \sum_{i=1}^n v_{i1}v_{i2} & \sum_{i=1}^n v_{i2}^2 & \dots & \sum_{i=1}^n v_{i2}v_{iK^2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sum_{i=1}^n v_{i1}v_{iK^2} & \sum_{i=1}^n v_{i2}v_{iK^2} & \dots & \sum_{i=1}^n v_{iK^2}^2 \end{pmatrix}, \quad \mathbf{V}'\mathbf{h} = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^n v_{i1}h_i \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^n v_{iK^2}h_i \end{pmatrix}.$$

Geht man von m MRT-Bildern aus, wobei das j -te Bild n_j Voxel aufweist und $n = \sum_{j=1}^m n_j$ gilt, so ergibt sich das Element in der q -ten Zeile und r -ten

Spalte aus $\mathbf{V}'\mathbf{V}$ als

$$\begin{aligned} V_{qr} &= \sum_{i=1}^n v_{iq}v_{ir} \\ &= \sum_{i=1}^{n_1} v_{iq}v_{ir} + \sum_{i=n_1+1}^{n_1+n_2} v_{iq}v_{ir} + \cdots + \sum_{i=n-n_m+1}^n v_{iq}v_{ir}. \end{aligned}$$

Damit kann man die Matrix $\mathbf{V}'\mathbf{V}$ als Summe der Matrizen $\mathbf{V}'_j\mathbf{V}_j$, $j = 1, \dots, m$ berechnen, wobei es sich bei $\mathbf{V}'_j\mathbf{V}_j$ um die Matrix $\mathbf{V}'\mathbf{V}$ für das j -te MRT-Bild handelt:

$$\mathbf{V}'\mathbf{V} = \sum_{j=1}^m \mathbf{V}'_j\mathbf{V}_j.$$

Analog kann man mit dem Vektor $\mathbf{V}'\mathbf{h}$ vorgehen. Hier ergibt sich das Element in der q -ten Zeile von $\mathbf{V}'\mathbf{h}$ als

$$\begin{aligned} (\mathbf{V}'\mathbf{h})_q &= \sum_{i=1}^n v_{iq}h_i \\ &= \sum_{i=1}^{n_1} v_{iq}h_i + \sum_{i=n_1+1}^{n_1+n_2} v_{iq}h_i + \cdots + \sum_{i=n-n_m+1}^n v_{iq}h_i, \end{aligned}$$

d.h. auch hier kann man die Größe $\mathbf{V}'\mathbf{h}$ aus der Summe der aus den einzelnen MRT-Bildern gewonnenen Vektoren $\mathbf{V}'_j\mathbf{h}_j$, $j = 1, \dots, m$ berechnen:

$$\mathbf{V}'\mathbf{h} = \sum_{j=1}^m \mathbf{V}'_j\mathbf{h}_j.$$

Insgesamt lässt sich damit der gesuchte KQ-Schätzer (3.7) schreiben als

$$\hat{\beta} = \left(\sum_{j=1}^m \mathbf{V}'_j\mathbf{V}_j \right)^{-1} \sum_{j=1}^m \mathbf{V}'_j\mathbf{h}_j.$$

3.2 Simulation der Posteriori-Verteilung

In Kapitel 2 wurde die Modellierung der Komponenten der Posteriori-Verteilung

$$p(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta} | \mathbf{y}) \propto p(\mathbf{y} | \mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) p(\boldsymbol{\theta}) p(\mathbf{x} | N) \quad (3.8)$$

dargestellt. Aufgrund der Beachtung der räumlichen Struktur durch das MZF ist es selbst innerhalb des Normalverteilungsmodells nicht möglich, Zufallszahlen direkt aus der Posteriori-Verteilung zu ziehen. Dieser Abschnitt soll zeigen, wie die Posteriori-Verteilung durch Markov-Chain-Monte-Carlo-Methoden (MCMC-Methoden) simuliert werden kann, um zum einen die unbekannten Modellparameter $\boldsymbol{\theta}$ und zum anderen die gesuchte Klassenkonfiguration \mathbf{x} zu schätzen. Zunächst wird auf die benötigten MCMC-Methoden allgemein eingegangen. Dabei wird sich zum größten Teil an [Gelman et al. \(2003\)](#) orientiert. Anschließend wird die Simulation von (3.8) durch die vorgestellten Methoden dargestellt.

3.2.1 MCMC-Methoden

In den folgenden Ausführungen stellt $\boldsymbol{\delta}$ einen unbekannten Parametervektor und $p(\boldsymbol{\delta} | \mathbf{y})$ die Posteriori-Verteilung dieses Parameters bei gegebenen Daten \mathbf{y} dar.

Oft ist es nicht möglich, Zufallszahlen für $\boldsymbol{\delta}$ direkt aus $p(\boldsymbol{\delta} | \mathbf{y})$ zu ziehen. MCMC-Methoden bieten eine Möglichkeit, Zufallszahlen für $\boldsymbol{\delta}$ iterativ zu erzeugen. Die Grundidee von MCMC-Methoden ist die Generierung einer Markov-Kette $\{\boldsymbol{\delta}^t, t \in \mathbb{N}\}$ die als stationäre Verteilung $p(\boldsymbol{\delta} | \mathbf{y})$ aufweist. Als Startwert besitzt die Kette den Wert $\boldsymbol{\delta}^0$. In Iteration $t + 1$ entsteht ein neuer Wert $\boldsymbol{\delta}^{t+1}$ in Abhängigkeit des letzten Wertes durch das Ziehen aus einer Übergangsverteilung $T_t(\boldsymbol{\delta}^{t+1} | \boldsymbol{\delta}^t)$. Die Übergangsverteilung muss dabei

so konstruiert sein, dass die Markov-Kette als stationäre Verteilung $p(\boldsymbol{\delta}|\mathbf{y})$ aufweist. Da die stationäre Verteilung der Grenzwert der Markov-Kette darstellt, muss eine gewisse Anlaufzeit (Burn-In-Phase) berücksichtigt werden. Diese Anlaufzeit beschreibt die Anzahl an Iterationen, welche die Markov-Kette benötigt, um den stationären Zustand zu erreichen. Es ist üblich, die Werte $\boldsymbol{\delta}^1, \dots, \boldsymbol{\delta}^{\text{burnin}}$ zu verwerfen und nicht als Ziehungen aus der Posteriori-Verteilung zu berücksichtigen.

Anders als bei der direkten Ziehung von Zufallszahlen aus $p(\boldsymbol{\delta}|\mathbf{y})$, liegen bei MCMC-Methoden abhängige Realisierungen für $\boldsymbol{\delta}$ vor. Aus diesen Gründen wird die Menge aller Realisierungen oft ausgedünnt und nur ein Teil der Ziehungen berücksichtigt.

Gibbs-Sampler

Der Gibbs-Sampler wurde von [Geman und Geman \(1984\)](#) zur Simulation von Gibbs-Verteilungen eingeführt. Voraussetzung für die Ziehung von Zufallszahlen für $\boldsymbol{\delta}$ mit Hilfe des Gibbs-Samplers ist, dass sich der Parametervektor $\boldsymbol{\delta}$ in p Subvektoren partitionieren lässt:

$$\boldsymbol{\delta} = (\boldsymbol{\delta}_1, \dots, \boldsymbol{\delta}_p).$$

Des Weiteren müssen die vollständig bedingten Verteilungen $p(\boldsymbol{\delta}_j|\boldsymbol{\delta}_{-j}, \mathbf{y})$ für jede Partition $j = 1, \dots, p$ gegeben und simulierbar sein. Hierbei bezeichnet $\boldsymbol{\delta}_{-j}$ den Parametervektor ohne die j -te Partition.

Der Gibbs-Sampler geht nun so vor, dass in Iteration $t + 1$ der neue Zustand $\boldsymbol{\delta}^{t+1}$ komponentenweise erzeugt wird, d.h. die Partitionen werden nacheinander und bedingt auf den aktuellen Zustand aller anderen Partitionen aus den vollständig bedingten Verteilungen gezogen. Nach einer gewissen

Anlaufzeit können die Werte der Markov-Kette $\{\boldsymbol{\delta}^t, t \in \mathbb{N}, t > \text{burnin}\}$ als abhängige Realisierungen von $\boldsymbol{\delta}$ aufgefasst werden.

Oft ist es so, dass aus den vollständig bedingten Verteilungen direkt gezogen werden kann. Sollte das nicht der Fall sein, so kann die Verteilung mit Hilfe des Metropolis-Hastings-Algorithmus (MH-Algorithmus) simuliert werden.

Metropolis-Hastings-Algorithmus

Der MH-Algorithmus benutzt für die Konstruktion der Markov-Kette eine Vorschlagsdichte g , aus der die neuen Zustände generiert werden. Die Vorschlagsdichte hängt dabei von dem letzten Zustand der Kette ab, sodass

$$\boldsymbol{\delta}^{t+1} \sim g(\boldsymbol{\delta}^{t+1} | \boldsymbol{\delta}^t).$$

Einen über g neu generierten Zustand akzeptiert der MH-Algorithmus mit Wahrscheinlichkeit $\alpha(\boldsymbol{\delta}^t, \boldsymbol{\delta}^{t+1})$ als neuen Zustand der Markov-Kette, wobei

$$\alpha(\boldsymbol{\delta}^t, \boldsymbol{\delta}^{t+1}) = \min \left(1, \frac{p(\boldsymbol{\delta}^{t+1} | \mathbf{y}) g(\boldsymbol{\delta}^t | \boldsymbol{\delta}^{t+1})}{p(\boldsymbol{\delta}^t | \mathbf{y}) g(\boldsymbol{\delta}^{t+1} | \boldsymbol{\delta}^t)} \right).$$

Sollte der durch die Vorschlagsdichte generierte Zustand nicht akzeptiert werden, so wird der alte Zustand $\boldsymbol{\delta}^t$ beibehalten.

Gilt für die Vorschlagsdichte $g(\boldsymbol{\delta}^t | \boldsymbol{\delta}^{t+1}) = g(\boldsymbol{\delta}^{t+1} | \boldsymbol{\delta}^t)$, so reduziert sich die Akzeptanzwahrscheinlichkeit $\alpha(\boldsymbol{\delta}^t, \boldsymbol{\delta}^{t+1})$ auf

$$\alpha(\boldsymbol{\delta}^t, \boldsymbol{\delta}^{t+1}) = \min \left(1, \frac{p(\boldsymbol{\delta}^{t+1} | \mathbf{y})}{p(\boldsymbol{\delta}^t | \mathbf{y})} \right).$$

Das stellt den ursprünglich von [Metropolis et al. \(1953\)](#) veröffentlichten Metropolis-Algorithmus dar.

3.2.2 Simulation

Bei der Posteriori-Verteilung (3.8) lautet der unbekannte Parametervektor $\delta = (\boldsymbol{\theta}, \mathbf{x})$. Die Simulation dieser Verteilung umfasst damit die Generierung von Zufallszahlen für die Intensitätsparameter $\boldsymbol{\theta}$ sowie die Ziehung der Klassenkonfiguration \mathbf{x} . Diese Generierung erfolgt abwechselnd, d.h. δ wird in die Blöcke $\boldsymbol{\theta}$ und \mathbf{x} zerlegt und abwechselnd Zustände für $\boldsymbol{\theta}$ und \mathbf{x} gezogen.

In Abschnitt 2.2 wurden die vollständig bedingten Verteilungen der Komponenten in $\boldsymbol{\theta}$ für die multivariate Normal- und t -Verteilung beschrieben. Aus diesen Verteilungen kann direkt gezogen werden. Die Partitionierung der Klassenkonfiguration $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ erlaubt das Ziehen der Klassenzugehörigkeit jedes einzelnen Voxels durch die Vollständig bedingten Verteilungen

$$p(x_i | \mathbf{y}, \boldsymbol{\theta}_{x_i}, \mathbf{x}_{N_i}) \propto p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\theta}_{x_i}) p(x_i | \mathbf{x}_{N_i}).$$

Da aus diesen Verteilungen nicht direkt gezogen werden kann, kommt an dieser Stelle der MH-Algorithmus zum Einsatz. Als Vorschlagsdichte wird dabei eine diskrete Gleichverteilung über \mathcal{L} gewählt. Da somit $g(x_i^t | x_i^{t+1}) = g(x_i^{t+1} | x_i^t)$ gilt, handelt es sich genauer gesagt um den Metropolis-Algorithmus. Die Schritte des Gibbs-Samplers für die gesamte Simulation von (3.8) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Schritt 1: Generierung geeigneter Startwerte \mathbf{x}^0 und $\boldsymbol{\theta}^0$ (Abschnitt 3.4).

Ausführen folgender Schritte für $t = 0, \dots, T$.

Schritt 2: Schätzung der Intensitätsparameter $\boldsymbol{\theta}^{t+1}$ über die vollständig bedingten Dichten.

- Im Fall multivariater Normalverteilungen: Für $k \in \mathcal{L}$ ziehe $\boldsymbol{\mu}_k$ und

Σ_k durch

$$\begin{aligned}\Sigma_k^{t+1} | \mathbf{y}_k, \mathbf{x}^t &\sim \mathcal{W}^{-1}(n_k - 1, \mathbf{S}_k) \\ \boldsymbol{\mu}_k^{t+1} | \mathbf{y}_k, \Sigma_k^{t+1} &\sim \mathcal{N}(\bar{\mathbf{y}}_k, \frac{1}{n_k} \Sigma_k^{t+1}).\end{aligned}$$

- Im Fall multivariater t -Verteilungen: Für $j = 1, \dots, n_k$ und $k \in \mathcal{L}$ ziehe

$$q_{jk} | \Sigma_k, \boldsymbol{\mu}_k, \mathbf{y}_k \sim \chi_{\nu+d}^2 / [\nu + (\mathbf{y}_{jk} - \boldsymbol{\mu}_k)' \Sigma_k^{-1} (\mathbf{y}_{jk} - \boldsymbol{\mu}_k)]$$

und für $k \in \mathcal{L}$ ziehe γ_k , $\boldsymbol{\mu}_k$ und Σ_k durch

$$\begin{aligned}\gamma_k | \mathbf{q}_k &\sim \chi_{n_k \nu}^2 / (\nu q_k) \\ \Sigma_k | \mathbf{q}_k, \mathbf{y}_k &\sim \mathcal{W}^{-1}(q_k, \mathbf{S}_k) \\ \boldsymbol{\mu}_k | \Sigma_k, \mathbf{q}_k, \mathbf{y}_k &\sim \mathcal{N}_d(\tilde{\mathbf{y}}_k, \frac{1}{q_k} \Sigma_k).\end{aligned}$$

Schritt 3: Generierung der neuen Klassenzugehörigkeit $x_i^{t+1} = k^{t+1}$ für $i = 1, \dots, n$ über eine diskrete Gleichverteilung auf \mathcal{L} und Akzeptanz der neuen Klassenzugehörigkeiten mit Wahrscheinlichkeit

$$\alpha(x_i^t, x_i^{t+1}) = \min \left(1, \frac{p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\theta}_{k^{t+1}}) p(x_i^{t+1} | \mathbf{x}_{N_i})}{p(\mathbf{y} | \boldsymbol{\theta}_{k^t}) p(x_i^t | \mathbf{x}_{N_i})} \right).$$

In Abschnitt 2.2.2 wurde bereits ein alternatives Vorgehen zur Generierung der neuen Zustände für Σ_k und \mathbf{q}_k im Rahmen der multivariaten t -Verteilung angesprochen. So kann man anstelle des nuisance Parameters γ einen weiteren MH-Schritt in obigem Gibbs-Sampler einfügen, in dem neue Zustände für Σ_k und \mathbf{q} wieder anhand einer Vorschlagsdichte generiert werden und diese mit Wahrscheinlichkeit $\alpha((\Sigma_k^t, \mathbf{q}_k^t), (\Sigma_k^{t+1}, \mathbf{q}_k^{t+1}))$ akzeptiert werden.

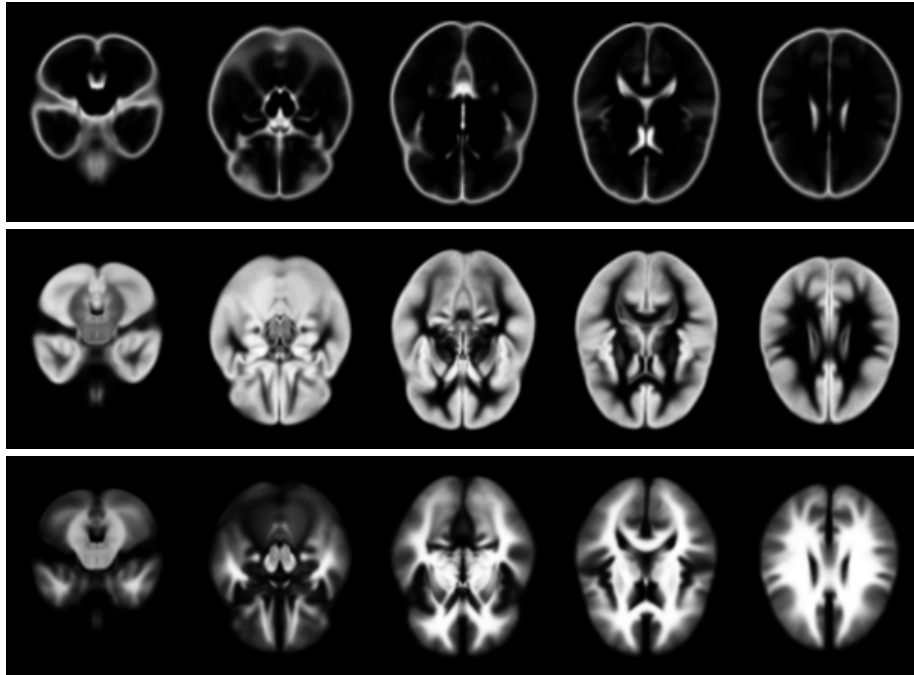


Abbildung 3.1: Ausgewählte Schichten des ICBM452 Gehirn-Atlas für die Gewebearten CSF (Oben), GM (Mitte) und WM (Unten).

3.3 Stabilisierung durch einen Gehirn-Atlas

Wie bereits zu Anfang des Abschnitts 2.1 angesprochen, kann die Segmentierung durch einen Gehirn-Atlas, wie beispielsweise dem ICBM452 T_1 -Wahrscheinlichkeits-Atlas¹ des *International Consortium for Brain Mapping* stabilisiert werden (Abbildung 3.1). Für diesen Atlas wurden T_1 -gewichtete MRT-Bilder von 452 jungen Erwachsenen in die Gewebearten CSF, GM und WM segmentiert und die Ergebnisse gemittelt. Der Atlas stellt damit eine dreidimensionale Priori-Wahrscheinlichkeitskarte für die Gewebearten dar.

Eine Möglichkeit diesen Atlas zur Vermeidung von Fehlklassifikationen einzusetzen, ist die Erweiterung des MH-Schritts bzw. der Akzeptanzwahr-

¹<http://loni.ucla.edu/Atlases/>

scheinlichkeit zu

$$\alpha(x_i^t, x_i^{t+1}) = \min \left(1, \frac{p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta}_{k^{t+1}})p(x_i^{t+1}|\mathbf{x}_{N_i})\pi_{k^{t+1},i}}{p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta}_{k^t})p(x_i^t|\mathbf{x}_{N_i})\pi_{k^t,i}} \right), \quad (3.9)$$

wobei $\pi_{k,i}$ die Wahrscheinlichkeit des Gehirn-Atlas für $x_i = k$ beschreibt. Die obere Reihe von Abbildung 3.2 stellt den Quotienten zwischen den Wahrscheinlichkeiten der WM und der CSF dar und verdeutlicht zwei Probleme, die bei Verwendung dieser Methode auftreten können. Betrachtet man den inneren Teil des Gehirns, so kann man erkennen, dass auch in Bereichen der GM die WM gegenüber der CSF bevorzugt wird. Das kann zu Fehlklassifikationen einzelner Voxel führen, wird aber in der Regel durch die Betrachtung der Priori-Wahrscheinlichkeiten für die GM kontrolliert. Ein größeres Problem ergibt sich am Rand des Gehirns. Wie in Abbildung 3.2 zu erkennen ist, wird die WM auch außerhalb des äußeren Liquorraums, also zwischen Schädelknochen und Gehirn präferiert, ein Ort, an dem eigentlich keinerlei WM vorhanden sein kann. Zwar ist die Wahrscheinlichkeit für die WM an diesen Orten sehr gering, weist die CSF aber an diesen Stellen eine noch kleinere Wahrscheinlichkeit auf, so begünstigt der Atlas die fälschliche Klassifizierung dieser Voxel als WM. Durch die Anpassung des Atlas an das zu segmentierende Gehirn werden zwar einige dieser kritischen Stellen beseitigt, allerdings bleiben genügend übrig, um die Segmentierung negativ zu beeinflussen.

Eine andere Möglichkeit, die Segmentierung der Läsionen durch einen Gehirn-Atlas zu stabilisieren, besteht darin, nur solche Voxel für die Klasse der Läsionen in Frage kommen zu lassen, die nach dem Atlas eine gewisse Wahrscheinlichkeit für die WM aufweisen. Dies scheint nahe liegend, da MS-Läsionen nur in der WM auftreten. Entscheidend bei der Verwendung dieser Methode ist die Wahl der unteren Grenze der Wahrscheinlichkeit. Je größer

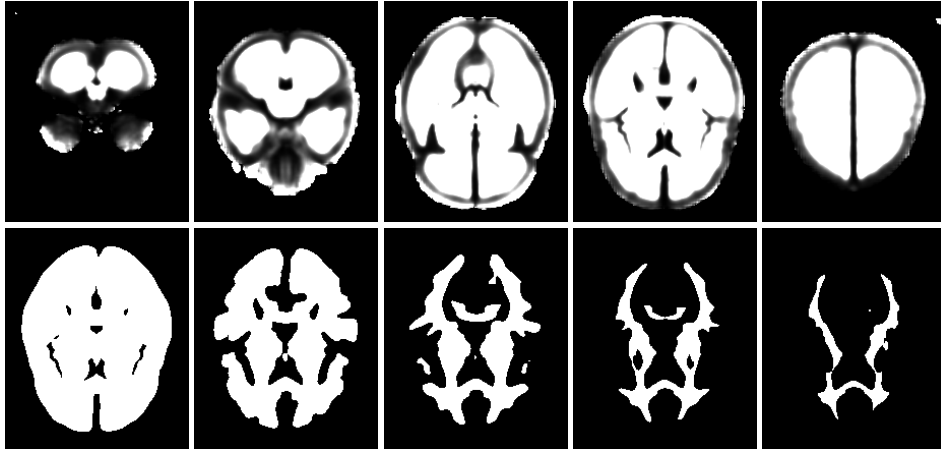


Abbildung 3.2: Oberste Reihe: Quotient der Wahrscheinlichkeiten des Gehirn-Atlas für WM und CSF. Untere Reihe: Atlas für die WM für die Grenzwerte 0,05, 0,25, 0,5, 0,75 und 0,9.

diese Grenze ist, desto weniger Voxel kommen in Frage, überhaupt als Läsion erkannt zu werden. Für die Klasse der Läsionen sinkt damit die Wahrscheinlichkeit für Fehlklassifikationen, allerdings nur, wenn sich der Atlas dem zu segmentierenden Gehirn gut anpasst. Je kleiner diese Grenze ist, desto mehr Voxel anderer Gewebearten kommen als Läsionen in Frage, d.h. die Wahrscheinlichkeit für Fehlklassifikationen steigt. Die untere Reihe in [Abbildung 3.2](#) zeigt einen Schnitt des Gehirn-Atlas für verschiedene Grenzen.

3.4 Initialisierung

Für eine schnelle Konvergenz des Gibbs-Samplers ist eine gute Initialisierung der Intensitätsparameter und der Klassenkonfiguration erforderlich. Für die Schätzung von μ_k und Σ_k wird der in [Abschnitt 3.3](#) vorgestellte Gehirn-Atlas verwendet. Um die Startwerte für die CSF und GM zu bestimmen, werden nur solche Voxel betrachtet, die in dem Gehirn-Atlas eine Wahrscheinlichkeit größer als 0,5 für die jeweilige Gewebeart aufweisen. Die Intensitäten die-

ser Voxel werden dann zur Schätzung der Erwartungswertvektoren und der Kovarianzmatrizen genutzt. Da sich die Entmarkungsherde im Gehirn eines MS-Patienten in der Regel in der WM befinden, wird auf die Voxel, die eine Wahrscheinlichkeit für die WM von über 0,5 aufweisen, ein k -Means Algorithmus angewandt, um gesunde WM von Läsionen zu trennen. Die Intensitäten der so erhaltenen Cluster werden zur Schätzung der Erwartungswertvektoren und der Kovarianzmatrizen für die Klasse der WM und der Läsionen benutzt.

Um eine Initialisierung der Klassenkonfiguration \mathbf{x} für jeden Voxel zu erhalten, wird eine „harte“ Segmentierung ohne Berücksichtigung der Nachbarschaft mit den Startwerten für $\boldsymbol{\theta}_k$ durchgeführt:

$$x_i = \operatorname{argmax}_{k \in \mathcal{L}} p(\mathbf{y}_i | \boldsymbol{\theta}_k).$$

3.5 Parallelisierung

Ändert sich die Klassenzugehörigkeit von Voxel i nach dem MH-Schritt in obigem Algorithmus, so ändert sich damit auch die Nachbarschaftskonfiguration der Elemente in N_i . Damit ist es nicht möglich, den MH-Schritt für jeden der n Voxel parallel durchzuführen. Beschränkt man sich stattdessen auf solche Voxel, die sich in ihren Nachbarschaften ausschließen, so kann der MH-Schritt für diese Voxel gleichzeitig durchgeführt werden. Dazu muss dem MRT-Bild eine Unabhängigkeitsstruktur auferlegt werden. Diese Unabhängigkeitsstruktur bildet disjunkte Teilmengen aller Voxel, sodass ein Voxel einer Teilmenge nicht in den Nachbarschaften anderer Voxel der gleichen Teilmenge vorkommt. Für jede der so gebildeten Teilmengen kann der MH-Schritt parallel durchgeführt werden. Wie Abbildung 3.5 verdeutlicht, hängt die Unabhängigkeitsstruktur von der verwendeten Nachbarschaftsordnung ab. Für

(a)	<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr></table>	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	<table><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr></table>	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr></table>	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	<table><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td></tr></table>	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	1	2	1	2	1	2	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	2	1	2	1	2	1	2	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
(b)	<table><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr></table>	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	<table><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr></table>	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3	<table><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr></table>	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	<table><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td></tr></table>	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3	4	2	4	2	4	2	4	2	4	3	1	3	1	3	1	3	1	3
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
4	2	4	2	4	2	4	2	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
3	1	3	1	3	1	3	1	3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
(c)	<table><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr></table>	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	<table><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr></table>	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6	<table><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr><tr><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td><td>4</td><td>2</td></tr></table>	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	1	3	1	3	1	3	1	3	1	2	4	2	4	2	4	2	4	2	<table><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr><tr><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td><td>7</td><td>5</td></tr><tr><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td><td>8</td><td>6</td></tr></table>	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6	5	7	5	7	5	7	5	7	5	6	8	6	8	6	8	6	8	6
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	3	1	3	1	3	1	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
2	4	2	4	2	4	2	4	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
5	7	5	7	5	7	5	7	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
6	8	6	8	6	8	6	8	6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

Abbildung 3.3: Schematische Darstellung der Unabhängigkeitsstruktur von vier aufeinander folgenden Schichten für die Nachbarschaft erster (a), zweiter (b) und dritter (c) Ordnung.

die Nachbarschaft erster Ordnung werden zwei, für die zweiter Ordnung vier und für die dritter Ordnung acht Teilmengen benötigt. Diese Unabhängigkeitsstruktur kann auf verschiedene Art und Weisen zu einer Parallelisierung der Schätzungen führen. So erlaubt sie zum einen vektorwertiges Berechnen der Akzeptanzwahrscheinlichkeit des MH-Schritts für die Voxel einer jeden Teilmenge der Unabhängigkeitsstruktur. Damit können beispielsweise zeit-aufwendige `for`-Schleifen in Programmen wie dem statistischen Programmpaket R (R Development Core Team, 2010) oder MATLAB (The MathWorks, Inc, 2007) vermieden werden. Eine weitere Möglichkeit besteht in dem Ausnutzen mehrerer CPUs durch geeignete Software, wie beispielsweise dem Paket `multicore` in R oder *OpenMP* (Chandra et al., 2000) in C. Durch die Parallelisierung von Schleifen mittels OpenMP ist es nach Feng und Tierney (2009) möglich, die Schätzung auf einem Rechner mit vier CPUs im Vergleich zu der nicht-parallelisierten Implementierung um das ca. Vierfache

schneller auszuführen. Die aktuelle Implementierung des in dieser Arbeit vorgestellten Ansatzes liegt in der nicht-parallelisierten Variante in R vor, wobei computationally aufwändige Abschnitte in C ausgelagert wurden. Der gesamte Quellcode ist auf der beigelegten CD-ROM zu finden.

Kapitel 4

Schätzungen

Dieses Kapitel präsentiert die Ergebnisse geschätzter Segmentierungen. Um die vorgestellte Methode evaluieren zu können, werden zuerst simulierte Daten betrachtet. Danach wird die Methode auf klinische Daten angewandt. In beiden Fällen steht die Segmentierung der Läsionen im Vordergrund, auf die anderen Gewebearten wird nur am Rande eingegangen. Aus Gründen der Lesbarkeit befinden sich viele der in diesem Kapitel angesprochenen Tabellen und Abbildungen in Anhang A.

4.1 BrainWeb-Daten

Das *McConnell Brain Imaging Center* des Montreal Neurological Institute stellt im Internet¹ eine Datenbank mit simulierten MRT-Bildern zur Verfügung (BrainWeb) (Cocosco et al., 1997; Kwan et al., 1999, 1996; Collins et al., 1998). Damit hat man die Möglichkeit, sich 3D-MRT-Bilder verschiedener Sequenzen auf Grundlage eines anatomischen Phantoms simulieren zu lassen. Neben *normalen* Gehirnen lassen sich auch solche mit Läsionen der

¹<http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb>

MS generieren. Dabei sind Bilder mit einem hohen, moderaten und geringen Anteil an MS-Läsionen simulierbar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden nur Bilder mit einem moderaten Anteil an Läsionen betrachtet.

Der Vorteil dieser simulierten Bilder ist die Tatsache, dass man anhand des Phantoms die Positionen der einzelnen Gewebearten einschließlich der MS-Läsionen genau ausmachen kann und somit Ansätze zur Segmentierung der CSF, GM, WM und der Läsionen evaluieren kann. Damit liegt ein von Experten unabhängiger Goldstandard vor.

Für die Evaluation des in den vorigen Abschnitten vorgestellten Segmentierungsansatzes wurden T_1 - und FLAIR-gewichtete Sequenzen ausgewählt. Leider hat man keine direkte Möglichkeit, sich FLAIR-Bilder simulieren zu lassen. Stattdessen wird einem die Möglichkeit geboten, sich generelle *inversion recovery* Sequenzen zu generieren und die in Abschnitt 1.1.2 angesprochenen Parameter TR , TE und TI manuell festzulegen. Für die Unterdrückung der Signale der Flüssigkeiten in FLAIR-Sequenzen ist vor allem die Wahl der Inversionszeit TI von Bedeutung. Typische Werte liegen im Bereich von 1.800-2.500 Millisekunden (ms) (McRobbie et al., 2007). Leider blieb die Simulation von FLAIR-Bildern mit den Parameterwerten aus verschiedenen Veröffentlichungen ohne Erfolg, d.h. in jedem Versuch wies die CSF eine höhere Signalstärke als die anderen Gewebearten auf. Letztendlich wurden Einstellungen gewählt, die den Klinischen Bildern aus Abschnitt 4.2 optisch sehr nahe kommen: $TR = 10^4$ ms, $TE = 140$ ms, $TI = 2.000$ ms. Die Werte für die T_1 -Sequenzen sind $TR = 9$ ms und $TE = 4$ ms.

Typischerweise wird davon ausgegangen, dass mehrere Störquellen die Qualität eines MRT-Bildes beeinträchtigen. Neben einem – mehr oder weniger präsentem – Rauschen ist hier vor allem die in Abschnitt 2.2 angesprochene Ungleichmäßigkeit der Intensitäten (engl. *intensity non-uniformity*, INU)

entlang des gesamten 3D-MRT-Bildes zu nennen. Aus diesem Grund wurden MRT-Bilder mit unterschiedlichem Anteil an Rauschen (1 - 5 %) und unterschiedlichem Anteil an INU (0, 20 und 40 %) simuliert. Eine ausgewählte Schicht dieser 15 MRT-Bilder ist in Abbildung A.1 in Anhang A dargestellt. Die Dimension der Bilder ist $181 \times 217 \times 181$ Voxel. Für die Segmentierung der Läsionen wurde die in Abschnitt 3.3 angesprochene Stabilisierung der Schätzung durch einen Gehirn-Atlas verwendet. Damit kommt die Klasse der Läsionen nur für solche Voxel infrage, die eine Priori-Wahrscheinlichkeit für die WM von mindestens 0,5 aufweisen. Grund für diese recht starke Einschränkung ist die Beobachtung der fälschlichen Segmentierung von Voxel der GM am Rande der WM, wenn der Atlas nicht verwendet wird.

Ziel der nächsten Abschnitte ist es festzustellen, welchen Einfluss die Wahl der Energiefunktion, der Nachbarschaftsordnung und die Verteilung der Intensitäten auf die Güte der Segmentierung der MS-Läsionen hat.

4.1.1 MZF-Parameter

Durch das Vorliegen des anatomischen Pahntoms, anhand dessen die MRT-Bilder simuliert werden, ist man in der Lage, die Parameter des MZFs durch das in Abschnitt 3.1 beschriebene Vorgehen zu schätzen. Eine Auflistung der geschätzten Werte ist in Tabelle A.1 in Anhang A zu finden. „E-Fkt. 1“ bezeichnet dabei Energiefunktion (2.11), „E-Fkt. 2“ Energiefunktion (2.11) mit den Parameterrestriktionen und „E-Fkt. 3“ Energiefunktion (2.13). Die drei Nachbarschaftsordnungen werden mit „NO 1“, „NO 2“ und „NO 3“ bezeichnet.

Um die Werte der Parameter interpretieren zu können, sei noch einmal darauf hingewiesen, dass β_{kl} angibt, wie stark Voxel der Klasse l die Wahrscheinlichkeit $p(x_i = k | \mathbf{x}_{N_i})$ regularisieren. Je größer also der geschätzte Parameter, desto stärker sprechen anders klassifizierte Voxel in N_i gegen die

vorgeschlagene Klassifikation von Voxel i . Ein negatives Vorzeichen für β_{kl} bedeutet, dass Voxel der Klasse l in N_i zu einer Erhöhung von $p(x_i = k | \mathbf{x}_{N_i})$ führen und damit die Klassifizierung $x_i = k$ begünstigen. Für E-Fkt. 1 hat β_{kl} nur dann negative Werte, wenn $k = l$ gilt, d.h. $x_i = k$ wird nur von gleich-klassifizierten Voxel gestützt. An den Schätzungen für E-Fkt. 2 kann man sehr gut erkennen, wie die Parameterrestriktionen greifen. Aufgrund des negativen Vorzeichens von $\beta_{\text{wm,les}}$ und von $\beta_{\text{les,wm}}$ begünstigen Voxel der WM in N_i die Klassifikation von x_i als Läsion und andersherum. Der Parameter für E-Fkt. 3 gibt an, wie stark der Einfluss der Summe der von x_i verschiedenen Voxel in N_i auf $p(x_i | \mathbf{x}_{N_i})$ ist.

Neben den verschiedenen Energiefunktionen gibt es auch Unterschiede hinsichtlich der betrachteten Nachbarschaftsordnung. So lässt sich an den Beträgen der Parameter erkennen, dass mit zunehmender Nachbarschaftsordnung der Einfluss eines einzelnen Voxels geringer wird. Das ist zu erwarten, da die Anzahl der benachbarten Voxel mit der Ordnung der Nachbarschaft steigt und somit der Effekt eines einzelnen Voxels geringer ausfällt.

4.1.2 Bildvorverarbeitung

Bevor die MRT-Bilder segmentiert werden können, wird das umliegende Gewebe sowie der Schädel entfernt. Auch hierfür kann das Phantom benutzt werden, da neben der Information über die Position der CSF, GM, WM und der Läsionen auch die Position der Schädelknochen, des Fetts, der Haut usw. bekannt ist. Damit werden alle Voxel, die nicht zu der CSF, GM, WM und zu den Läsionen gehören, entfernt.

Um den Atlas wie in den Abschnitten 3.3 und 3.4 zur Initialisierung und Stabilisierung der Schätzung nutzen zu können, muss dieser an die Lage und Form der Gehirne in den MRT-Bildern angepasst werden, man spricht von

Registrierung. Hierfür wird das Linear Image Registration Tool (FLIRT, [Jenkinson und Smith \(2001\)](#); [Jenkinson et al. \(2002\)](#)) der FMRIB Software Library (FSL, [Smith et al. \(2004\)](#); [Woolrich et al. \(2009\)](#)) benutzt.

Auf die Verwendung eines Filters zur Beseitigung des Rauschens wird bewusst verzichtet, da aufgezeigt werden soll, wie anfällig der vorgestellte Ansatz gegenüber Störeinflüssen ist. Gleiches gilt für die INU.

4.1.3 Konvergenzdiagnose

Wie in Abschnitt 3.2 dargestellt wurde, wird eine gewisse Anzahl an Iterationen als Burn-In-Phase benötigt, bis $p(\mathbf{y}|\boldsymbol{\theta})$ als stationäre Verteilung der generierten Markov-Kette angesehen werden kann. Um diese Konvergenz zu diagnostizieren, wurden in der Literatur verschiedene Methoden und Kriterien vorgeschlagen. Eine Übersicht über solche Methoden bieten [Cowles und Carlin \(1996\)](#). In der gleichen Arbeit wird allerdings betont, dass all die dort vorgestellten Kriterien bei der Diagnose der Konvergenz versagen können. Deshalb wird sich an dieser Stelle auf grafische Konvergenzdiagnosen beschränkt, wie sie beispielsweise auch in [Schmid et al. \(2009\)](#) Anwendung finden. Dazu zählen neben Zeitreihen der simulierten Komponenten der Erwartungswertvektoren und Kovarianzmatrizen auch Autokorrelationsplots dieser Werte. Während die Zeitreihen ein Gefühl für die Länge der Burn-In-Phase vermitteln sollen, können die Autokorrelationsplots Hinweise liefern, auf welche Art und Weise die verbleibenden Realisierungen ausgedünnt werden können um sie als unabhängige Realisierungen anzusehen. Abbildung A.2 zeigt die Zeitreihen für 30.000 Iterationen für die Segmentierung der BrainWeb-Bilder mit zweiprozentigem Rauschen und 0 % INU. Die Intensitäten wurden hierbei durch die multivariaten Normalverteilungen modelliert und es wurde Energiefunktion (2.11) und die Nachbarschaft erster Ordnung

für die Segmentierung verwendet. Die Berechnungen wurden nicht parallelisiert durchgeführt. Die gesamte Schätzung dauerte etwa 24 Stunden auf einem Rechner mit einem AMD OpteronTMDual-Core Prozessor 2.220 mit ca. 16 GB Arbeitsspeicher. Wie an den Zeitreihen zu erkennen ist, kann die Burn-In-Phase als recht kurz aufgefasst werden. Bereits nach 250 Iterationen hat jede Komponente ein bestimmtes Niveau erreicht um das sie im weiteren Verlauf nur noch gering streut. Die Komponenten der Läsionsklasse scheinen dabei stärker zu schwanken als die Komponenten der anderen Gewebearten. Darüber hinaus kann man an diesen Zeitreihen sehr gut die verschiedenen Signalstärken der Gewebearten in den MRT-Sequenzen erkennen.

Eine Segmentierungszeit von über einer Stunde ist aus praktischen Gesichtspunkten unrentabel. Bei einem ähnlichen Segmentierungsansatz führen [Feng und Tierney \(2009\)](#) 100 Iterationen durch für die sie je nach Größe des Gehirns eine bis 16 Minuten benötigen. Sie führen ihre Berechnungen dabei parallel (vgl. Abschnitt 3.5) auf einem Rechner mit zwei Kernen durch. Die geringe Anzahl an Iterationen rechtfertigen sie damit, dass eine Schätzung mit 20.000 Iterationen nur eine geringe Verbesserung gegenüber der mit 100 Iterationen aufweist. Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Während [Feng und Tierney \(2009\)](#) keinen Hinweis auf eine Burn-In-Phase geben, verwerfen [Woolrich et al. \(2005\)](#) bei ihrer Segmentierung von FMRI-Bilder 1.000 von insgesamt 2.000 Schätzungen. Die verbleibenden Ziehungen werden nicht weiter ausgedünnt, sondern fließen als abhängige Realisierungen in die weiteren Analysen ein.

Für die Evaluierung des vorliegenden Ansatzes werden für die 15 BrainWeb-Bilder 2.500 Iterationen mit einer Burn-In-Phase der Länge 500 durchgeführt, was auf einem Rechner mit den oben beschriebenen Daten 75 Minuten beansprucht. Aus den verbleibenden 2.000 Schätzungen wird jede dritte aus-

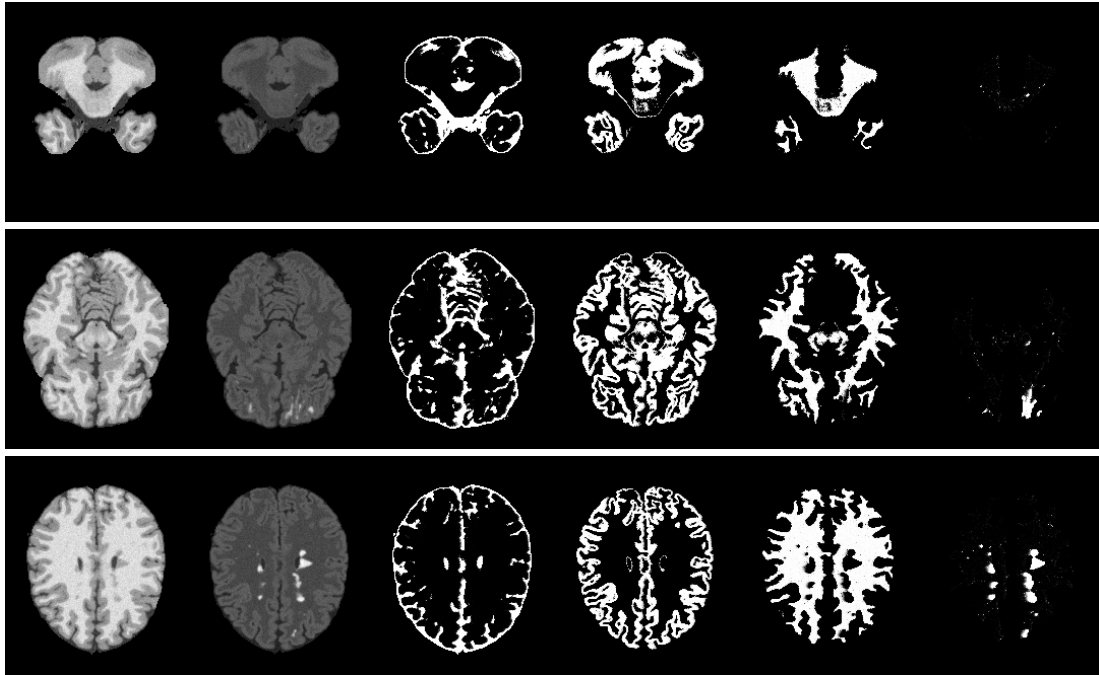


Abbildung 4.1: Ergebnisse der Segmentierung der BrainWeb-Daten mit zweiprozentigem Rauschen und 0 % INU. In den ersten beiden Spalten sind die simulierten T_1 - und FLAIR-Sequenzen zu sehen. Die restlichen Spalten zeigen die Segmentierung der CSF, GM, WM und der Läsionen.

gewählt, womit insgesamt 667 Schätzungen übrig bleiben. Die resultierende Segmentierung des Beispiels aus [Abbildung A.2](#) ist in [Abbildung 4.1](#) dargestellt. In diesen Abbildungen erscheint ein Voxel dann hell, wenn er in den 667 Iterationen oft der entsprechenden Klasse zugeordnet wurde. Damit werden für jeden Voxel die Wahrscheinlichkeiten geschätzt, aus den Klassen der CSF, WM, GM und Läsionen zu entstammen. Wie man sieht, ist der verwendete Algorithmus in der Lage, die CSF, GM und WM gut zu erkennen und zu segmentieren. Die relativen Häufigkeiten sind in allen Klassen sehr hoch, nur wenige Voxel erscheinen dunkel. Auch die Läsionen werden erkannt, wobei einige Voxel nicht so hell wie die eigentlich segmentierten Läsionen erscheinen. In einem Nachbearbeitungsschritt werden diese Voxel aus der Läsionsmaske

entfernt.

4.1.4 Bildnachbearbeitung

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben wurde, liegen für jeden Voxel der segmentierten Bilder 667 Realisierungen aus $\mathcal{L} = \{\text{csf}, \text{gm}, \text{wm}, \text{les}\}$ und damit 667 Realisierungen der Klassenkonfiguration \mathbf{x} vor. Die so gewonnene empirische Verteilung von \mathbf{x} kann mit diversen Methoden näher untersucht werden. So können Lage- sowie Streuungsmaße berechnet werden, um verschiedene Charakteristika dieser Verteilung aufzuzeigen. Abbildung A.3 in Anhang A zeigt für das vorangegangene Beispiel den Modus, Median und das arithmetische Mittel eines jeden Voxels von ausgewählten Schichten. Für die numerische Berechnung wurden die Klassen CSF, GM, WM und Läsionen den Zahlen 1 bis 4 zugeordnet. Die Berechnung der Lagemaße führt zu unterschiedlichen Segmentierungen, auch wenn die Bilder sich auf den ersten Blick nicht großartig voneinander unterscheiden. Ein genauer Blick auf die Bilder des arithmetischen Mittels lässt allerdings erkennen, dass die Übergänge der Gewebearten glatter sind als bei den anderen Segmentierungen. Neben den drei Lagemaßen wurden außerdem der Interquartilsabstand sowie der Variationskoeffizient, d.h. der Quotient von Standardabweichung und arithmetischem Mittel der Voxel-Klassifikationen berechnet. So kann man feststellen, an welchen Stellen die Segmentierung eventuell etwas instabil ist, d.h. welche Voxel relativ oft verschiedenen Klassen zugeordnet werden. Anhand des Variationskoeffizienten kann man gut sehen, dass die Bereiche der CSF und der Läsionen fast keinerlei Streuung aufweisen, d.h. diese Bereiche werden nach der Burn-In-Phase im weiteren Verlauf der Schätzung kaum umklassifiziert.

Um eine Maske der Läsionen für das segmentierte Gehirn zu erhalten, werden bei den vorliegenden Ergebnissen nur solche Voxel als Läsionen ak-

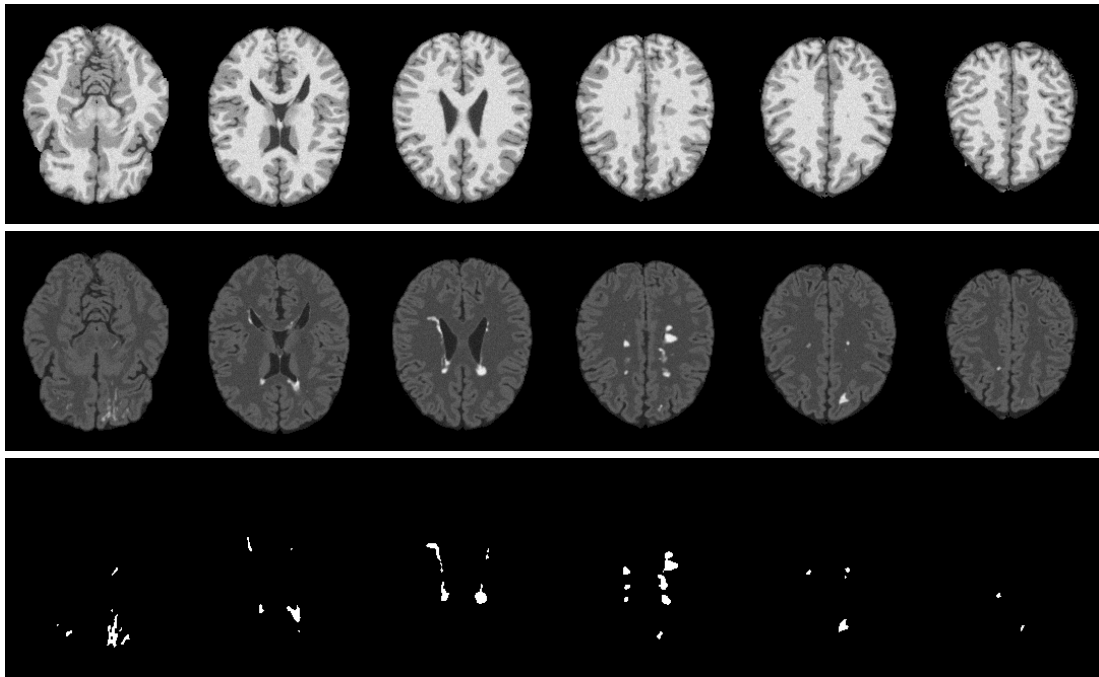


Abbildung 4.2: T_1 - und FLAIR-Sequenzen sowie die segmentierten Läsionen nach der Bildnachbearbeitung.

zeptiert, die eine gewisse Häufigkeit für diese Ausprägung aufweisen, beispielsweise 90 oder 95 %. Durch diesen Schritt kann es vorkommen, dass in größeren Läsionen einzelne Voxel nicht als Läsion klassifiziert werden. Diese Löcher werden in einem nächsten Schritt beseitigt. Des Weiteren ist die Annahme üblich, dass Läsionen mindestens aus drei Voxel bestehen, sodass all die Voxel entfernt werden, die in ihrer Nachbarschaft erster Ordnung keinen weiteren Läsionsvoxel aufweisen und die in ihrer Nachbarschaft dritter Ordnung keine zwei weiteren Läsionsvoxel besitzen. Insgesamt bleiben damit zusammenhängende Entmarkungsherde mit einer Mindestgröße von drei Voxel übrig. Die Läsionsmaske, die bei einer Auftrittshäufigkeit von mindestens 95 % entsteht, ist für das Beispiel aus Abbildungen 4.1 zusammen mit den T_1 - und FLAIR-Sequenzen in Abbildung 4.2 dargestellt. Optisch lässt

diese binäre Läsionsmaske erkennen, dass die Läsionen der MRT-Bilder sehr gut segmentiert werden. Insgesamt sind die extrahierten Läsionen zwar etwas größer als die hellen Bereiche in der FLAIR-Sequenz, der Einfluss dieses konservativen Verhaltens auf die Schätzung ist allerdings gering.

4.1.5 Evaluation

Die BrainWeb-Bilder werden anhand eines anatomischen Modells bzw. Phantoms simuliert. Dieses Phantom beschreibt für jeden Voxel, wie groß der Anteil der verschiedenen Gewebearten an diesem Voxel ist. Da diese Information auch für die MS-Läsionen vorliegt, steht ein Goldstandard zur Evaluierung von Segmentierungsansätzen zur Verfügung. Neben dieser *stetigen* Läsionsmaske kann man auf eine weitere, diskrete Maske zurückgreifen. Bei dieser werden Voxel als Läsion klassifiziert, wenn diese Klasse in den Voxel des anatomischen Modells den höchsten Anteil aufweist. Üblicherweise wird diese diskrete Läsionsmaske, die im Folgenden als „Maske 1“ bezeichnet wird, als Goldstandard zum Vergleich von Segmentierungsansätzen verwendet (Aït-Ali et al., 2005; Bricq et al., 2008; Freifeld et al., 2009; Feng und Tierney, 2009; Forbes et al., 2010a,b). Abbildung 4.3 stellt in den Spalten (c) und (d) das MS-Phantom und die diskrete Läsionsmaske dar. Vergleicht man die Bilder mit der FLAIR-Sequenz, so stellt man fest, dass Maske 1 einige Voxel nicht als Läsion kennzeichnet, die in der FLAIR-Sequenz hyperintens dargestellt werden. Aus diesem Grund wird aus dem MS-Phantom eine weitere diskrete Maske erstellt. Hierfür werden Voxel mit einem Läsionsanteil von über 25 % als Läsion markiert. Um einen fairen Vergleich mit den Segmentierten Läsionen zu ermöglichen, werden in einem weiteren Schritt Entmarkungsherde mit einer Größe von weniger als 3 Voxel entfernt. Spalte (e) in Abbildung 4.3 zeigt Ausschnitte dieser neuen Läsionsmaske, die im Weiteren als „Maske

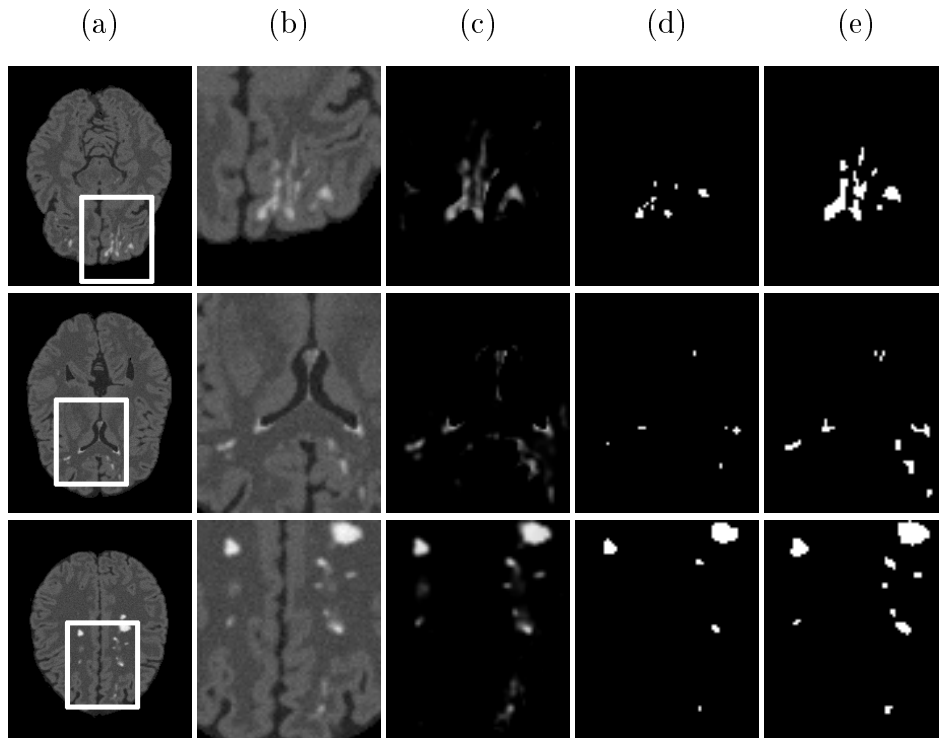


Abbildung 4.3: Grafischer Vergleich des BrainWeb-Phantoms mit den Läsionsmasken. (a) Simulierte FLAIR-Sequenzen und (b) vergrößerte Ausschnitte, (c) MS-Phantom, (d) Maske 1 und (e) Maske 2.

2“ bezeichnet wird. Man erkennt deutlich, dass diese Maske einen größeren Anteil an FLAIR-hyperintensiven Voxel beinhaltet als die eigentliche diskrete Maske. Der vorgestellte Ansatz zur Segmentierung von Läsionen wird deshalb sowohl an Maske 1 als auch an Maske 2 evaluiert.

Optischer Vergleich

Ein optischer Vergleich der segmentierten Läsionen aus obiger Beispielsegmentierung mit den beiden Läsionsmasken ist in Abbildung A.4 zu sehen. An diesen Bildern kann man erkennen, dass die vorgestellte Methode die MS-Läsionen sehr gut extrahiert. Insgesamt werden zwar mehr Voxel als

Läsionen klassifiziert als in den beiden Masken vorhanden sind, allerdings handelt es sich fast immer um Voxel, die in der FLAIR-Sequenz hyperintens dargestellt werden.

Gütemaße

Neben der grafischen Gegenüberstellung soll die Güte der Segmentierung auch in Maßzahlen ausgedrückt werden. Um geeignete Maße berechnen zu können, müssen zunächst die Anzahlen der Voxel, die

- korrekt als Läsionen erkannt worden sind (engl. *true positive voxels*, TP),
- die fälschlicherweise als Läsion erkannt worden sind (engl. *false positive voxels*, FP),
- die korrekt als Nicht-Läsion erkannt worden sind (engl. *true negative voxels*, TN) und
- die fälschlicherweise als Nicht-Läsion erkannt worden sind (engl. *false negative voxels*, FN)

bestimmt werden. Mit diesen Werten werden in der Regel der *Overlap Fraction* (OF) ([Stokking et al., 2000](#))

$$OF = \frac{TP}{TP + FN},$$

der *Extra Fraction* (EF)

$$EF = \frac{FP}{TP + FN}$$

und der *Similarity Index* (SI) (Dice, 1945; Zijdenbos et al., 1994)

$$SI = \frac{2 \cdot TP}{2 \cdot TP + FP + FN}.$$

bestimmt. Der OF beschreibt die Sensitivität, schätzt also die Wahrscheinlichkeit, dass ein Läsionsvoxel auch als dieser erkannt wird. Er ist auf das Intervall $[0;1]$ beschränkt, wobei höhere Werte zu bevorzugen sind. Als Gütemaß für die gesamte Segmentierung eignet er sich nicht, da er die Anzahl der fälschlicherweise als Läsionen segmentierten Voxel vernachlässigt (FP). Der EF beschreibt den Anteil der falsch erkannten Voxel an der Gesamtanzahl der korrekten Läsionsvoxel. Je kleiner dieser Wert, desto besser. Wie der OF ist aber auch er kein Maß für die gesamte Güte der Segmentierung. So nimmt er beispielsweise den Wert Null an, wenn kein einziger Voxel fälschlicherweise als Läsion erkannt wurde (TP), unabhängig davon, wie viele Voxel fälschlicherweise nicht erkannt wurden (FN). Der SI stellt den Anteil der TP an der Gesamtanzahl der Läsionsvoxel des Goldstandards als auch des segmentierten Bildes dar. In ihn fließen sowohl die TP , FP als auch die FN ein, sodass er als Maß für die gesamte Güte der Schätzung geeignet ist. Wie der OF ist auch der SI auf das Intervall $[0;1]$ beschränkt. Werte größer als 0,7 werden in der Literatur als hervorragendes Ergebnis interpretiert (Zijdenbos et al., 1994; Anbeek et al., 2004; Khayati et al., 2008).

Jedes der 15 simulierten MRT-Bilder wurde für die in Abschnitt 2.3.3 eingeführten Energiefunktionen und für die ersten drei Nachbarschaftsordnungen segmentiert. Außerdem fand noch eine Unterscheidung hinsichtlich der multivariaten Normal- und t -Verteilung statt, sodass letztendlich 270 Segmentierungen vorliegen. Die Ergebnisse des SI dieser Schätzungen sind in den Abbildungen A.5 bis A.8 zusammengefasst. Die entsprechenden Anzahlen an TP, FP und FN sowie die Werte des OF und des EF sind in den

Tabellen [A.3](#) bis [A.12](#) zu finden.

Multivariate Normalverteilung

Beschränkt man sich zunächst auf die Schätzungen der multivariaten Normalverteilung, so fällt auf, dass der SI für Maske 1 mit zunehmendem Rauschen größere Werte annimmt (Abbildung [A.5](#)). Während für einprozentiges Rauschen Werte zwischen 0,3 und 0,49 beobachtet werden, nimmt der SI bei fünf-prozentigem Rauschen Werte zwischen 0,65 und 0,71 an (mit Ausnahme der Schätzung für Energiefunktion ([2.11](#)) und Nachbarschaft erster Ordnung). Dieses Verhalten ist darauf zurückzuführen, dass mit zunehmendem Rauschen weniger Voxel als Läsionen segmentiert werden und somit auch weniger FP beobachtet werden (vgl. Tabellen [A.3](#) bis [A.7](#)).

Legt man Maske 2 als Goldstandard zugrunde (Abbildung [A.6](#)), so verhält es sich ähnlich, allerdings ist statt einem linearen Zusammenhang zwischen Rauschen und SI ein absolutes Maximum bei vierprozentigem Rauschen bei fast allen Energiefunktionen zu beobachten. Insgesamt nimmt der SI für Maske 2 größere Werte an als für Maske 1 und es werden öfter Werte über 0,7 erzielt. Dies ist dadurch zu erklären, da Maske 2 mehr Voxel als Maske 1 enthält und somit die Anzahlen der FP für diese Segmentierungen geringer ausfallen. Bei einem Rauschen von 5 % steigt die Anzahl der FN, sodass der SI wieder abnimmt.

Der Einfluss der INU auf die Schätzungen ist ebenfalls bemerkenswert. Während für geringes Rauschen eine hohe INU einen positiven Einfluss auf die Schätzung hat, so unterscheiden sich die Schätzungen für unterschiedliche INU bei hohem Rauschen nur noch gering. Insgesamt ein Verhalten, dass in dieser Form nicht erwartet wurde.

Sowohl bei dem Vergleich mit Maske 1 als auch mit Maske 2 schnei-

det die Energiefunktion (2.11) mit der Nachbarschaft erster Ordnung am schlechtesten ab. Hier werden vor allem bei einer hohen INU zu viele Voxel fälschlicherweise als Läsionen erkannt. Eine Untersuchung dieser geschätzten Bilder zeigt, dass die Läsionen zwar im Allgemeinen gut segmentiert werden, allerdings im unteren Teil des Gehirns viele Voxel, die eigentlich der GM anzurechnen sind, als Läsionen klassifiziert werden.

Der Einbruch des SI bei Energiefunktion (2.13) und der Nachbarschaft dritter Ordnung ist darauf zurückzuführen, dass die Varianzkomponenten bei dieser Schätzung auch nach 2.500 Iterationen nicht konvergierten. Dies ist kein einmaliges Ereignis, sondern tritt bei der Modellierung mit der multivariaten t -Verteilung noch öfter auf. Bei den klinischen Daten in Abschnitt 4.2 ist dieses Ergebnis allerdings nicht zu beobachten. Lässt man diesen Sachverhalt außer Acht, so ist kein bedeutender Unterschied zwischen den Energiefunktionen und den Nachbarschaftsordnungen auszumachen. Hierfür gibt es zwei mögliche Erklärungen. Zum einen kann es sein, dass das MZF an Einfluss verliert, da für die Klasse der Läsionen nur Voxel in Frage kommen, die nach dem digitalen Gehirn-Atlas eine Priori-Wahrscheinlichkeit von über 0,5 aufweisen. Nach dieser Argumentation sollte jedoch an den Ergebnissen der anderen Gewebearten ein Unterschied hinsichtlich der verwendeten Energiefunktion und Nachbarschaftsordnung erkennbar sein. Ein optischer Vergleich der segmentierten CSF, GM und WM kann dies jedoch nicht bestätigen, sodass obige These nicht aufrechterhalten werden kann. Eine andere Möglichkeit, den fehlenden Einfluss zu erklären, stellt die Tatsache dar, dass für jede Nachbarschaftsordnung eine eigene Parameterschätzung durchgeführt wurde, sodass der Einfluss eines anders klassifizierten Voxels in N_i auf die Größe der Nachbarschaft angepasst ist. Gestützt wird diese Argumentation durch die simulierten GZFer in Abschnitt 2.3.3. In diesen Realisierungen war

ebenfalls kein Unterschied hinsichtlich der verwendeten Nachbarschaftsordnungen auszumachen. Den fehlenden Einfluss der Energiefunktionen würde das allerdings nicht erklären.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass mit zunehmendem Rauschen weniger Voxel als Läsionen segmentiert werden. Der Einfluss der INU ist gering und die Wahl der Energiefunktion und Nachbarschaftsordnungen nach diesen Ergebnissen zu vernachlässigen. Da für den SI in beiden Masken Werte von über 0,7 erzielt werden, können Teile der Schätzungen als *gut* bezeichnet werden.

Multivariate t -Verteilung

Die Ergebnisse unter Verwendung der multivariaten t -Verteilung sind in den Tabellen A.8 bis A.12 abgetragen sowie die Werte des SI grafisch in den Abbildungen A.7 und A.8 dargestellt.

Anders als bei der multivariaten Normalverteilung liegt mit der Anzahl der Freiheitsgrade ein weiterer Parameter vor, der einen großen Einfluss auf das Gelingen der Segmentierung hat. Werte von vier bis sechs erwiesen sich als ungeeignet, da in diesen Fällen falsch segmentiert wurde oder der Gibbs-Sampler auch nach 5.000 Iterationen nicht konvergierte. Letztendlich wurde der Wert $\nu = 7$ gewählt.

Betrachtet man Maske 1 als Goldstandard, so verbessern sich die Segmentierungen gegenüber der multivariaten Normalverteilung. Bis auf zwei Ausnahmen resultieren für den SI in jedem Fall Werte über 0,7, der höchste Wert liegt sogar bei 0,8314. Grund hierfür ist vor allem eine geringere Anzahl an falsch segmentierten Läsionen (FP) gegenüber der multivariaten Normalverteilung. Die Anzahl der nicht-segmentierten Läsionsvoxel (FN) bleibt nahezu unverändert, sodass der SI insgesamt höhere Werte annimmt.

Damit steht aber auch fest, dass die Ergebnisse bei dem Vergleich mit Maske 2 schlechtere Werte des SI liefern, da Maske 2 mehr Läsionsvoxel als Maske 1 enthält und somit die Anzahl der nicht erkannten Voxel (FN) zunimmt.

Mit zunehmendem Rauschen werden analog zur multivariaten Normalverteilung weniger Voxel segmentiert. Das hat eine Abnahme der FP und somit einen Anstieg des SI für Maske 1 zur Folge. Gleichzeitig steigt für Maske 2 die Anzahl der nicht erkannten Voxel, womit der SI mit zunehmendem Rauschen geringere Werte annimmt. Eine hohe INU sorgt bei geringem Rauschen für eine Abnahme der FP bei Maske 1 und führt somit zu besseren Ergebnissen des SI. Mit zunehmendem Rauschen verschwindet dieser Unterschied immer mehr. Die Werte des SI bei fünfprozentigem Rauschen und 40 % INU sind nicht in den Abbildungen A.7 und A.8 abgetragen. Grund hierfür sind die überaus schlechten Werte des SI, die eine geeignete grafische Darstellung der anderen Ergebnisse unmöglich machen. Verantwortlich für diese schlechten Ergebnisse ist ein langsames Konvergenzverhalten des Gibbs-Samplers. Bis auf die Wahl der Energiefunktion (2.11) bei der Nachbarschaft erster Ordnung konvergierte keine dieser Schätzungen nach 2.500 Iterationen. Eine erneute Segmentierung dieser Daten führte zu den gleichen Ergebnissen.

Der Einfluss der Energiefunktionen sowie der Nachbarschaftsordnungen ist auch bei der Wahl der multivariaten t -Verteilung als gering einzustufen. Lediglich die Ergebnisse der Energiefunktion (2.11) bei der Nachbarschaft erster Ordnung unterscheiden sich von den anderen Kombinationen der Energiefunktionen und Nachbarschaftsordnungen. Die Werte des SI liegen aber auch in diesen Fällen deutlich über denen der multivariaten Normalverteilung.

	Rauschen	INU	Sequenzen	SI _{max}
Aït-Ali et al. (2005)	3 %	–	T_1, T_2, PD	0,48
Forbes et al. (2010b)	3 %	0 %	T_1, T_2, PD	0,86
Forbes et al. (2010b)	3 %	40 %	T_1, T_2, PD	0,52
Freifeld et al. (2009)	3, 5 %	–	T_1, T_2, PD	0,79
van Leemput et al. (2001)	3 %	0 %	T_1, T_2, PD	0,79
van Leemput et al. (2001)	3 %	40 %	T_1, T_2, PD	0,76
Prastawa und Gerig (2008b)	–	–	T_1, T_2	0,64

Tabelle 4.1: Werte des maximalen SI in verschiedenen Veröffentlichungen.

Vergleich mit anderen Segmentierungsansätzen

Damit die erzielten Werte des SI und damit die Güte der vorgestellten Methode beurteilt werden kann, bietet es sich an, den vorgestellten Segmentierungsansatz mit existierenden Methoden zu vergleichen. Dieses Vorhaben wird insofern erschwert, als dass in der Literatur kein Ansatz zu finden ist, der an der Kombination von T_1 - und FLAIR-gewichteten Sequenzen evaluiert wird. Stattdessen wird auf die *Standard*-Sequenzen des BrainWeb zurückgegriffen, d.h. T_1 -, T_2 - und PD-gewichtete MRT-Bilder. Eine Übersicht über die maximalen Werte des SI aus verschiedenen Veröffentlichungen ist in Tabelle 4.1 zu sehen. Der Vergleich mit den Ergebnissen von Prastawa und Gerig (2008b) ist mit Vorsicht zu genießen, da die Autoren dieser Arbeit ihren Ansatz an einer anderen Läsionsmaske evaluieren. Sie bilden aus dem MS-Phantom eine binäre Maske, indem sie nur Voxel betrachten, die einen Anteil an Läsionen von über 50 % aufweisen. Die anderen Autoren verwenden für ihre Evaluierung Maske 1. Die Werte von van Leemput et al. (2001) basieren auf einem Vergleich in Forbes et al. (2010b).

Während sich die Ergebnisse der multivariaten Normalverteilung in dieser Arbeit nicht mit den Werten in Tabelle 4.1 messen können, so liefern bei Verwendung der multivariaten t -Verteilung nur Forbes et al. (2010b) bessere

Werte für den SI. Sie erzielen einen Wert von 0,86 bei dreiprozentigem Rauschen und 0 % INU. Sobald Bilder mit INU betrachtet werden, ergeben sich für den vorgestellten Ansatz deutlich bessere Werte.

4.2 Klinische Daten

Neben den BrainWeb-Daten soll der vorgestellte Segmentierungsansatz auch auf klinische Daten angewandt werden. Dazu liegen mehr als 300 T_1 - und FLAIR-gewichtete MRT-Bilder von MS-Patienten der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München vor. Die Bilder sind mit einer Dimension von $121 \times 145 \times 121$ Voxel um ein Vielfaches kleiner als die BrainWeb-Daten. Abbildung 1.2 zeigt Schnitte der MRT-Bilder für einen Patienten mit hohem Entmarkungsanteil.

4.2.1 MZF-Parameter

Die klinischen Daten wurden nicht manuell segmentiert, sodass kein Goldstandard für die Schätzung der MZF-Parameter zur Verfügung steht. Stattdessen werden die Ergebnisse eines anderen Ansatzes verwendet, der bisher in dem Klinikum für die Segmentierung benutzt wurde. Es wurden 30 segmentierte Bilder ausgewählt und die MZF-Parameter mit der in Abschnitt 3.1 beschriebenen Methode geschätzt. Die Ergebnisse dieser Schätzung sind in Tabelle A.2 abgetragen. Vergleicht man die Werte mit denen der BrainWeb-Daten in Tabelle A.1, so sind nur geringe Unterschiede feststellbar. Dieser Sachverhalt zeigt, dass für neue Daten nicht notgedrungen auch neue Parameter geschätzt werden müssen, sondern die Parameterschätzungen universell eingesetzt werden können.

4.2.2 Bildvorverarbeitung

Die Bilder wurden bereits von Mitarbeitern des Klinikums vorverarbeitet. So wurden die T_1 - und FLAIR-Sequenzen einander angeglichen (registriert) und die Bilder hinsichtlich der INU korrigiert. Für die Entfernung der Schädelknochen wurde das Brain Extraction Tool (Smith, 2002) der FSL benutzt. Abbildung 1.2 in Abschnitt 1.2 zeigt Schnitte eines Gehirns nach der Schädelentfernung. Die Registrierung des Atlas an die MRT-Bilder wurde analog zu den BrainWeb-Bildern mit FLIRT durchgeführt.

4.2.3 Konvergenzdiagnose und Bildnachbearbeitung

Da die klinischen MRT-Bilder eine geringere Dimension als die BrainWeb-Daten aufweisen, kann die Segmentierung mit der gleichen Anzahl an Iterationen in kürzerer Zeit erfolgen. So konnten die Schätzungen für einen Patienten in ca. 35 Minuten durchgeführt werden. Die Zeitreihen der geschätzten Erwartungswert- und Kovarianzkomponenten unterscheiden sich nur gering von denen der BrainWeb-Daten. Auch hier scheint der Gibbs-Sampler gegen die stationäre Verteilung zu konvergieren. Auf eine Darstellung der Grafiken wird an dieser Stelle verzichtet, allerdings wird betont, dass jede der durchgeführten Schätzungen konvergierte. Von den 2.500 Iterationen wurden wieder die ersten 500 als Burn-In-Phase verwendet und von den verbleibenden jeder dritte ausgewählt, sodass ebenfalls 667 Ziehungen pro Segmentierung vorliegen.

Wie auch bei den BrainWeb-Daten liegt nach der Schätzung für jeden Voxel die empirische Verteilung der Elemente in \mathcal{L} vor. Damit können auch hier Werte wie der Median oder Modus für die Analyse dieser Verteilungen benutzt werden wodurch unterschiedliche Aspekte der Segmentierung beleuch-

tet werden können. Es sei vorweggenommen, dass die nachfolgenden Abschnitte nicht annähernd so gute Ergebnisse wie die Analyse der BrainWeb-Daten liefern. Aus diesem Grund werden die Abbildungen zum größten Teil die unbearbeiteten Ergebnisse zeigen. Sollten doch Nachbearbeitungsschritte durchgeführt werden, so sind es die gleichen wie in Abschnitt 4.1.4.

4.2.4 Evaluation

Wie bereits erwähnt wurde, liegt kein Goldstandard für die klinischen Daten vor. Auch die Segmentierungen, die zur Schätzung der MZF-Parameter genutzt wurden, sind nicht für die hier betrachteten MS-Patienten verfügbar. Um die Güte der Segmentierung zu messen, kann deshalb nicht auf Werte wie in Abschnitt 4.1.5 zurückgegriffen werden. Stattdessen werden die Ergebnisse grafisch veranschaulicht.

Im Folgenden werden die MS-Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung wird hinsichtlich des Krankheitsgrades getroffen: Patienten mit einem hohen Anteil an Läsionen, Patienten mit einem moderaten Anteil an Läsionen und Patienten mit nur wenig Läsionen. Dabei werden die Begriffe „schwere MS“, „moderate MS“ und „leichte MS“ als Synonym für diese drei Gruppen verwendet.

Ziel der nächsten Abschnitte ist es, die Sensibilität des vorgestellten Ansatzes hinsichtlich des Krankheitsgrades der Patienten aufzuzeigen. Wie in Abschnitt 4.1.5 sollen auch der Einfluss der Energiefunktionen und Nachbarschaftsordnungen sowie die Verwendung eines Gehirn-Atlas auf die Schätzung untersucht werden.

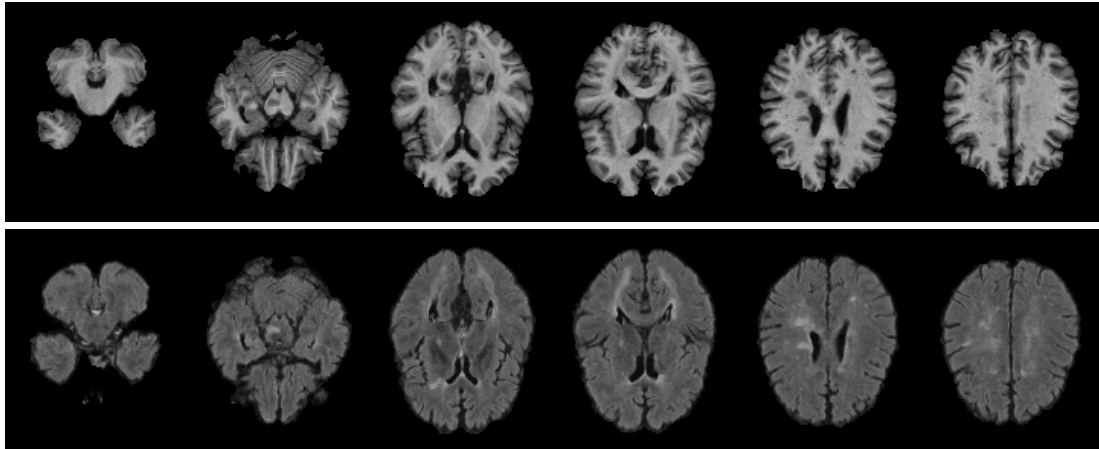


Abbildung 4.4: MRT-Bilder von Patient 1. T_1 -Sequenz (Oben) und FLAIR-Sequenz (Unten).

Patienten mit schwerer MS

Abbildung 4.4 zeigt ausgewählte Schnitte der T_1 - und FLAIR-Sequenzen von *Patient 1*. Die Grenzen der Läsionen dieses Patienten sind optisch nur schwer auszumachen. Besonders im oberen Teil des Gehirns befinden sich hyperintense Bereiche ohne klare Abgrenzung zu den restlichen Gewebearten. Die Bilder dieses Patienten sollen dazu dienen, die Unterschiede der vorgestellten Energiefunktionen aufzuzeigen. Während die multivariate t -Verteilung in allen untersuchten Fällen die Läsionen einer anderen Gewebeart zuordnet, sind die unbearbeiteten Ergebnisse der Modellierung durch die multivariate Normalverteilung in Abbildung A.9 dargestellt. Abbildung A.10 zeigt die gleichen Ergebnisse nach der Bildnachbearbeitung. Für die Schätzung dieser Bilder wurde die Nachbarschaft zweiter Ordnung verwendet. Entgegen den Ergebnissen aus Abschnitt 4.1.5 sind deutliche Unterschiede in den verwendeten Energiefunktionen sichtbar. Energiefunktion (2.11) segmentiert Läsionen sehr großzügig und dazu noch die Übergänge von der WM zur GM. Beachtet man die Parameterrestriktionen, so wird neben den Übergängen auch die

WM selbst segmentiert, die Läsionen fallen allerdings etwas kleiner aus. Außerdem erkennt man, dass in der fünften Spalte in Abbildung A.9 eindeutige Läsionen in der Läsionsmaske der ersten beiden Energiefunktionen fehlen. Diese wurden der CSF zugeordnet. Die segmentierten Läsionen der Energiefunktion (2.13) scheinen die hyperintensiven Bereiche der FLAIR-Sequenz am besten zu entsprechen. In der binären Läsionsmaske (Abbildung A.10) bleibt davon allerdings nicht viel übrig. Der Versuch, die Schätzungen mit einem Gehirn-Atlas positiv zu beeinflussen, missglückte leider. In allen Fällen wurde die gesamte WM segmentiert. Zusammenfassend kann man sagen, dass es dem vorgestellten Ansatz nicht gelingt, die Läsionen von Patient 1 korrekt zu erkennen.

Ausschnitte der T_1 - und FLAIR-gewichteten MRT-Sequenzen von Patient 2 sind bereits in Abbildung 1.2 in Abschnitt 1.2 vorgestellt worden. Dieser Patient weist großflächige Läsionen im oberen Teil des Gehirns auf, im unteren Teil sind kleinere Entmarkungsherde auszumachen. Lediglich die Segmentierung mit Energiefunktion (2.11) liefert brauchbare Ergebnisse, unter Verwendung der anderen beiden Energiefunktionen werden die Läsionen als CSF erkannt. Auch die multivariate t -Verteilung führt zu falschen Ergebnissen, d.h. auch hier befinden sich die gesuchten Läsionen in den Klassen der anderen Gewebearten. Abbildung 4.5 vergleicht die Schätzungen von Energiefunktion (2.11) unter Berücksichtigung der Nachbarschaft zweiter Ordnung hinsichtlich des digitalen Gehirn-Atlas. Wie man erkennen kann, stabilisiert der Gehirn-Atlas die Segmentierung erheblich, es werden deutlich weniger Voxel als Läsionen klassifiziert. Besonders deutlich wird das im unteren Teil des Gehirns sowie an den Rändern. Unterzieht man die geschätzten Läsionsmasken den oben beschriebenen Nachbearbeitungsschritten, so wird zwar ein Großteil dieser falsch segmentierten Voxel entfernt, der positive Einfluss des

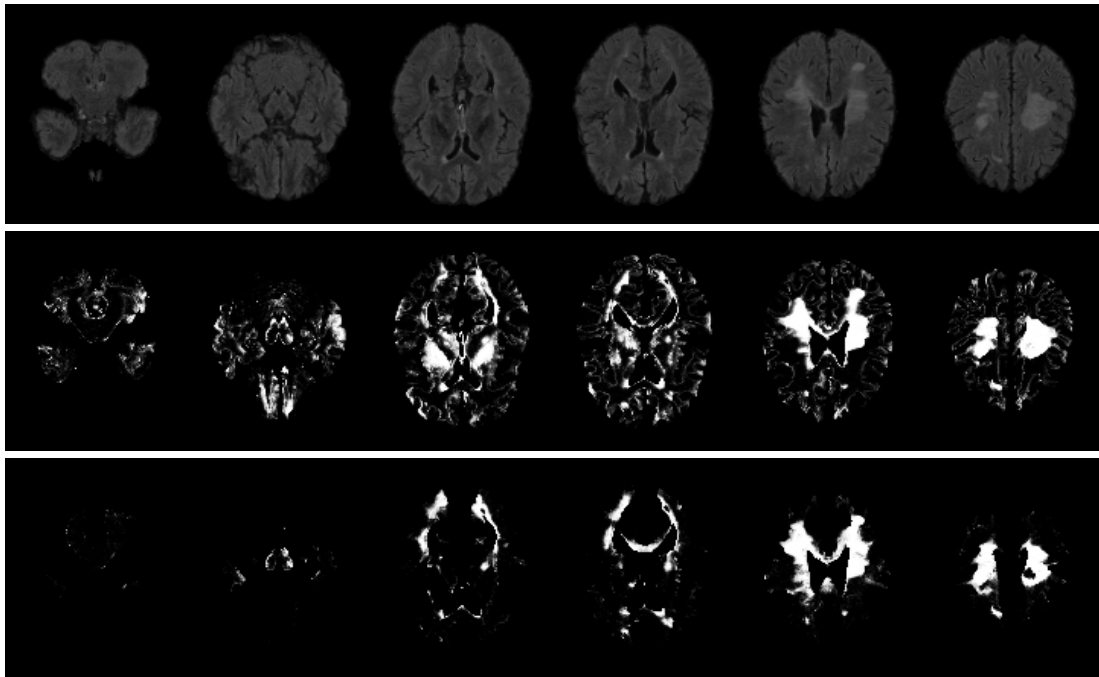


Abbildung 4.5: Vergleich der Segmentierungen für Patient 2 ohne Gehirn-Atlas (Mitte) und mit Gehirn-Atlas (Unten).

Gehirn-Atlas bleibt trotzdem gut sichtbar (Abbildung A.11 und A.12). Man kann ebenfalls erkennen, dass die Segmentierung der CSF und der GM von der Verwendung des Gehirn-Atlas nicht beeinflusst wird. In den letzten Zeilen dieser Abbildungen ist aber auch zu sehen, dass die Schätzung des Gehirn-Atlas weniger Läsionsvoxel segmentiert, als die Schätzung ohne Atlas. Dies ist auf die Art und Weise, wie der Atlas für die Stabilisierung genutzt wird, zurückzuführen. Der Bereich, in dem die Voxel fehlen, hat nach dem Atlas der WM eine Wahrscheinlichkeit von unter 0,5 und kommen somit nicht in Frage, als Läsionen klassifiziert zu werden.

Auf der Suche nach den Gründen für diese so unterschiedlichen Segmentierungen bei zwei Patienten mit schwerer MS hilft ein Blick auf Abbildung

[A.13](#). Dort sind die Intensitäten der T_1 - und FLAIR-gewichteten MRT-Bilder für die Patienten 1 und 2 in Streudiagrammen dargestellt. Hält man sich vor Augen, dass Läsionen in FLAIR-Bildern hyperintens und in T_1 -Bildern eine Intensität zwischen der WM und GM aufweisen, so kann man die Läsionen als länglichen diagonalen Schweif in den Streudiagrammen ausmachen. Dieser ist bei Patient 2 deutlich besser von den anderen Gewebearten abzugrenzen und weist eine stärkere Konzentration auf als bei Patient 1.

Patienten mit moderater MS

Auf den MRT-Bildern von *Patient 3* sind nur wenige Läsionen auszumachen. Wenn überhaupt erkennt das ungeschulte Auge in der letzten Reihe von Abbildung [A.14](#) zwei Läsionen in der FLAIR-Sequenz. Der in dieser Arbeit vorgestellte Ansatz führt egal mit welcher Energiefunktion und Nachbarschaftsordnung zu keiner Segmentierung der MS-Läsionen. Die Verwendung der multivariaten t - statt der multivariaten Normalverteilung führt genauso wenig zu einer Verbesserung wie die Berücksichtigung des Gehirn-Atlas. In Abbildung [A.14](#) ist als Beispiel die Schätzung der multivariaten Normalverteilung mit Energiefunktion (2.11) und der Nachbarschaft zweiter Ordnung dargestellt. Die drei Gewebearten CSF, GM und WM werden im Grunde gut segmentiert, Teile der GM und WM befinden sich allerdings auch in der Klasse der Läsionen. Die gesuchten Entmarkungsherde wurden als CSF klassifiziert. Die obere Grafik in Abbildung [A.15](#) zeigt das Streudiagramm der Intensitäten der beiden MRT-Sequenzen. Anders als bei den Streudiagrammen der Patienten 1 und 2 sind die Läsionen bei Patient 3 nur noch schwer auszumachen. Es ist keine Abgrenzung zu den anderen Gewebearten mehr sichtbar.

Patienten mit leichter MS

Abbildung A.15 zeigt in der unteren Grafik das Streudiagramm der Intensitäten für *Patient 4*, einem Patienten mit nur sehr wenigen Läsionen. Die Ergebnisse der Segmentierung mit den gleichen Einstellungen wie bei Patient 3 sind in Abbildung A.16 zu finden. Während sich die Läsionen in dem Streudiagramm von Patient 3 vielleicht noch erahnen lassen, sind sie bei Patient 4 nicht mehr zu erkennen. Es liegen einfach zu wenig FLAIR-hyperintense Voxel vor, als dass sie durch die vorgestellte Methode erkannt werden können.

4.3 Zusammenfassung

Die Erkenntnisse der BrainWeb-Daten können an den klinischen Daten nicht bestätigt werden. Entgegen den Ergebnissen aus Abschnitt 4.1.5 unterscheiden sich die Segmentierungen für unterschiedliche Energiefunktionen erheblich. Ein geringer Einfluss der Wahl der Nachbarschaftsordnung konnte an den klinischen Daten ebenfalls beobachtet werden. Die Modellierung der Intensitätsverteilungen durch die multivariate t -Verteilung lieferte für die echten Daten in keinem Fall brauchbare Ergebnisse, sodass die hervorragenden Resultate der BrainWeb-Bilder für die klinischen Daten keine Gültigkeit besitzen. Anders als bei den simulierten Daten konvergierte jede Schätzung der klinischen MRT-Bilder, allerdings wurden nur in Fällen mit einer hohen Anzahl an Läsionsvoxel tatsächlich Läsionen segmentiert. Eine ausführliche Diskussion dieser Resultate befindet sich in dem folgenden abschließenden Kapitel.

Kapitel 5

Diskussion und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Bayesianisch-hierarchisches Modell für die Segmentierung von Läsionen der Multiplen Sklerose aus T_1 - und FLAIR-gewichteten MRT-Bildern vorgestellt. Ausgehend von dem Satz von Bayes werden die Voxel der 3D-MRT-Bilder anhand ihrer Intensitäten einer der vier Klassen CSF, GM, WM oder Läsionen zugeordnet. Die Verteilung der Intensitäten kann dabei durch eine multivariate Normalverteilung oder durch eine multivariate t -Verteilung modelliert werden. Die Zuordnung der Voxel wird durch ein MZF beeinflusst und kann durch einen digitalen Gehirn-Atlas gestützt werden. Die Wahl der in dieser Arbeit benutzten MRT-Sequenzen wurde nicht willkürlich gewählt. In der Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München gehören T_1 - und FLAIR-gewichtete MRT-Bilder schon seit einigen Jahren zu den Standard-Sequenzen zur Lokalisierung von MS-Läsionen.

Die Evaluation des Ansatzes in Kapitel 4 hat gezeigt, dass die Methode sehr unterschiedliche Ergebnisse produzieren kann. Während bei der Segmentierung von künstlichen Daten zum Teil hervorragende Resultate erzielt werden, ergaben sich für die klinischen Daten in den seltensten Fällen brauchbare

Schätzungen. Ein Hauptgrund für die guten Segmentierungen der BrainWeb-Daten scheint die Beschaffenheit der simulierten MRT-Bilder zu sein. Hier ist vor allem die kontraststarke Abgrenzung der Läsionen von den anderen Gewebearten in den FLAIR-Sequenzen zu nennen. Auch bei einem geringen Signal-Rausch-Verhältnis lassen sich die Läsionen gut ausmachen (vgl. Abbildung A.1). Bei den klinischen Daten ist das nicht der Fall. Hier sind die Läsionen in den meisten Fällen zwar auch optisch gut zu erkennen, allerdings grenzen sie sich von der GM und WM nicht so gut ab, wie in den simulierten MRT-Bildern. Als Grund für diesen Unterschied in der Qualität der FLAIR-Sequenzen ist die manuelle Wahl der Parameter TE , TI und TR bei der Simulation der Bilder zu nennen. Mit diesen Parametern können zwar MRT-Bilder simuliert werden, die den klinischen FLAIR-Bildern optisch sehr ähneln, richtige FLAIR-Sequenzen stellen sie allerdings nicht dar. Der in Abschnitt 4.1.5 fehlende Einfluss der Energiefunktionen auf die Schätzungen muss ebenfalls auf den Unterschied der MRT-Bilder zurückgeführt werden. Da die klinischen MRT-Sequenzen mit demselben Code analysiert wurden, kann ein Programmierfehler an dieser Stelle ausgeschlossen werden. Ein weiteres Problem bei der Evaluierung von Segmentierungsansätzen anhand der BrainWeb-Daten stellt der verfügbare Goldstandard dar. Keiner der in der Literatur vorgestellten Ansätze wird an dem MS-Phantom evaluiert. Stattdessen beschränken sich die meisten Autoren auf die verfügbare binäre Läsionsmaske (Maske 1). Allerdings muss in diesem Zusammenhang die Frage diskutiert werden, wie sinnvoll ein Goldstandard für die Position und Größe von Läsionen ist, wenn er sich nur zum Teil mit den sichtbaren Läsionen auf den betrachteten MRT-Bildern deckt. Dies wird sicher auch ein Grund dafür sein, warum viele Autoren auf eine Evaluation ihres Ansatzes anhand der BrainWeb-Daten verzichten und stattdessen auf eine manuelle

Segmentierung der Läsionen als Goldstandard setzen (vgl. [van Leemput et al. \(2001\)](#); [Anbeek et al. \(2004\)](#); [Wu et al. \(2006\)](#); [Seghier et al. \(2008\)](#); [Khayati et al. \(2008\)](#)). Anhand der aufgezählten Gründe kann zusammenfassend gesagt werden, dass die Evaluierung von Segmentierungsansätzen, welche auf FLAIR-Sequenzen basieren, nicht an simulierten Daten des BrainWebs erfolgen sollte. Stattdessen sollten klinische Daten, für die ein manuell erstellter Goldstandard oder eine Schätzung aus anderen Methoden zur Verfügung steht, in den Mittelpunkt der Evaluierung rücken.

Ein Hauptgrund für die misslungenen Segmentierungen in dem vorigen Kapitel wird die in vielen Fällen sehr geringe Anzahl an Läsionsvoxel sein. Diese können nicht dadurch extrahiert werden, indem ihnen eine eigene Verteilung zugeordnet wird. Selbst bei einer sehr guten Initialisierung würden sich die diese Verteilung einen anderen Schwerpunkt der Daten suchen und einen Teil der anderen Gewebearten segmentieren (vgl. Schätzungen für Patient 3 und 4). Dies erkannten bereits [van Leemput et al. \(2001\)](#), die Läsionen als Ausreißer markierten. Eine Möglichkeit, diesem Verhalten entgegenzuwirken, bestünde darin, die Intensitätsparameter nach einer guten Initialisierung nicht mehr zu aktualisieren, sondern lediglich die Klassenzugehörigkeiten der Voxel neu zu bestimmen. Bei der Bestimmung der neuen Klassenzugehörigkeiten gibt es ebenfalls Alternative Vorgehensweisen, die bessere Schätzungen liefern könnten. So kann man statt der diskreten Gleichverteilung als Vorschlagsdichte andere Verteilungen wählen. Denkbar wäre es, den Vorschlag der Klasse k für Voxel i von der Anzahl der bisherigen Realisierungen dieser Klasse für diesen Voxel abhängig zu machen. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung von Priori-Informationen, wie beispielsweise einem digitalen Gehirn-Atlas. Ein solcher Atlas kann die Schätzung zudem auch auf andere Wege positiv beeinflussen. Wie der Vergleich der Segmentierung-

gen von Patient 2 veranschaulicht, ist der Atlas durchaus in der Lage, die Segmentierung der Läsionen zu stabilisieren. Abschnitt 4.2.4 zeigt aber auch, dass die Art und Weise, mit welcher der Atlas in dem vorliegenden Ansatz verwendet wird, zu Fehklassifikationen führen kann. Generell ist der Einfluss des Atlas auf die Schätzung von der Qualität des verwendeten Atlas sowie von der Form des zu segmentierenden Gehirns abhängig. Je nach verfügbarem Registrierungsansatz benötigt der Atlas außerdem eine gewisse Zeit, bis er sich dem Gehirn angepasst hat. Aus diesen Gründen ist eine Methode, die auf die Verwendung eines Atlas verzichtet, zu bevorzugen.

Als Ursache für die schlechten Ergebnisse der klinischen Daten kommen weitere Aspekte infrage. So ist zum einen die geringe Auflösung der MRT-Bilder zu nennen. Mit 2.122.945 Voxel fallen sie deutlich kleiner aus, als die Bilder des BrainWebs (7.109.137 Voxel). Dieser Umstand verschärft mögliche *partial volume Effekte*, die bereits Gegenstand des Abschnitts 2.2 waren. Bei MRT-Bildern mit geringen Auflösungen muss davon ausgegangen werden, dass sich die Intensität eines Voxels aus der Mischung mehrerer Gewebeararten ergibt. Feng und Tierney (2009) präsentieren für einen ähnlichen Ansatz eine Erweiterung zur Berücksichtigung möglicher partial volume Effekte. Sie unterteilen jeden Voxel in acht Subvoxel und klassifizieren diese in die Gewebeararten CSF, GM und WM.

Eine weitere Möglichkeit, die Schätzung zu verbessern, stellen diverse Vorverarbeitungsschritte dar. Als Beispiel seien Filter, wie beispielsweise der Non-Local-Means-Filter (Buades et al., 2005; Manjón et al., 2010) zu nennen, die – trotz eines evtl. hohen zeitlichen Aufwands – die Bilder bereinigen und die Schätzung maßgeblich beeinflussen können.

Wie die Diskussion zeigt, gibt es viele Möglichkeiten, den vorgestellten Ansatz doch noch zu einer erfolgreichen Methode zur Segmentierung von MS-

Läsionen auszubauen. Die etwas ältere Arbeit von [van Leemput et al. \(2001\)](#) ist – soweit bekannt – der einzige Ansatz speziell zur Segmentierung von MS-Läsionen, welcher der wissenschaftlichen Gemeinschaft frei zur Verfügung steht¹. Aus diesem Grund soll in einer weiteren Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München der bestehende Ansatz zu einer funktionstüchtigen Methode weiterentwickelt und implementiert werden.

¹EMS, <http://www.medicalimagecomputing.com/downloads/ems.php>

Literaturverzeichnis

- L. S. Aït-Ali, S. Prima, P. Hellier, B. Carsin, G. Edan, und C. Barillot. STREM: A Robust Multidimensional Parametric Method to Segment MS Lesions in MRI. *MICCAI LNCS 3749*, pages 409–416, 2005.
- Petronella Anbeek, L. Koen, Matthias J. P. van Osch, Robertus H. C. Bisschops, und Jeroen van der Grond. Automatic segmentation of different-sized white matter lesions by voxel probability estimation. *Medical Image Analysis*, 8:205–215, 2004.
- Miguel Ángel González Ballester, Andrew P. Zisserman, und Michael Brady. Estimation of the partial volume effect in MRI. *Medical Image Analysis*, 6:389–405, 2002.
- S. Bricq, C. Collet, und J.-P. Armspach. Lesions detection on 3d brain mri using trimmed likelihood estimator and probabilistic atlas. *Fifth IEEE International Symposium on Biomedical Imaging ISBI'08, Paris, France*, pages 93–96, 2008.
- A. Buades, B. Coll, und J. M. Morel. A Review of image denoising algorithms, with a new one. *Multiscale Model. Simul.*, 4(2):490–530, 2005.
- R. Chandra, R. Menon, L. Dagum, und D. Kohr. *Parallel Programming in OpenMP*. Morgan Kaufmann, San Francisco, 2000.

- C. A. Cocosco, V. Kollokian, R. K.-S. Kwan, und A. C. Evans. BrainWeb: Online Interface to a 3D MRI Simulated Brain Database. *NeuroImage*, 4(4):425, 1997.
- D. L. Collins, A. P. Zijdenbos, V. Kollokian, J. G. Sled, N. J. Kabani, C. J. Holmes, und A. C. Evans. Design and Construction of a Realistic Digital Brain Phantom. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(3):463–468, 1998.
- Mary Kathryn Cowles und Bradley P. Carlin. Markov Chain Monte Carlo Convergence Diagnostics: A Comprehensive Review. *Journal of the American Statistical Association*, 91:883–904, 1996.
- Heidi Crayton, Rock A. Heyman, und Howard S. Rossman. A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis . *Neurology*, 63: 12–18, 2004.
- A.P. Dempster, N.M. Laird, und D.B. Rubin. Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 39(1):1–38, 1977.
- L. R. Dice. Measures of the amount of ecological association between species. *Ecology*, 26:297–302, 1945.
- Tarun Dua, Paul Rompani, World Health Organization, und Multiple Sclerosis International Federation. *Atlas: multiple sclerosis resources in the world, 2008*. World Health Organization Geneva, Switzerland :, 2008. ISBN 9789241563758 9241563753. URL http://www.who.int/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf.
- G. Dugas-Phocion, M. A. González, C. Lebrun, S. Chanalet, C. Bensa,

- G. Malandain, und N. Ayache. Hierarchical Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions in Multi-Sequence MRI. *In ISBI'04*, 2004.
- Dai Feng und Luke Tierney. MRI Tissue Classification Using High Resolution Bayesian Hidden Markov Normal Mixture Models, 2009.
- F. Forbes, S. Doyle, D. Garcia-Lorenzo, C. Barillot, und M. Dojat. Adaptive weighted fusion of multiple MR sequences for brain lesion segmentation. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), The Netherlands*, pages 14–17, 2010a.
- F. Forbes, S. Doyle, D. Garcia-Lorenzo, C. Barillot, und M. Dojat. A weighted Multi-sequence Markov model for brain lesion segmentation. *Y.W. Teh and M. Titterington (Eds.), Proceedings of the Thirteenth International Conference on Artificial Intelligence and Statistics (AISTATS) 2010, JMLR:W CP 9*, pages 225–232, 2010b.
- Oren Freifeld, Hayit Greenspan, und Jacob Goldberger. Multiple Sclerosis Lesion Detection Using Constrained GMM and Curve Evolution. *International Journal of Biomedical Imaging*, vol. 2009, Article ID 715124:13 pages, 2009.
- P. Freitag, L. Kappos, und E.W. Radü. Stellenwert der Magnetresonanztomographie bei Diagnose und Krankheitsmonitoring der Multiplen Sklerose. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 151:47–56, 2000.
- Josa M. Frischer, Stephan Bramow, Assunta Dal-Bianco, Claudia F. Lucchinetti, Helmut Rauschka, Manfred Schmidbauer, Henning Laursen und Per Soelberg Sorensen, und Hans Lassmann. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*, 132: 1175–1189, 2009.

- A. Gelman, H. Stern, J. Carlin, und D. Rubin. *Bayesian data analysis*. Chapman & Hall/CRC, 2nd edition, 2003.
- S. Geman und D. Geman. Stochastic Relaxation, Gibbs Distributions, and the Bayesian Restoration of Images. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 6:721–741, 1984.
- Robert I. Grossman und Joseph C. McGowan. Perspectives on Multiple Sclerosis. *Am. J. Neuroradiol.*, 19:1251–1265, 1998.
- Hakon Gudbjartsson und Samuel Patz. The Rician Distribution of Noisy MRI Data. *Magn Reson Med*, 34(6):910–914, 1995.
- J.M. Hammersley und P. Clifford. Markov Fields on Finite Graphs and Lattices. *unpublished*, 1971.
- E.H. Herskovits, R.N. Bryan, und F. Yang. Automated Bayesian Segmentation of Microvascular White-Matter Lesions in the ACCORD-MIND Study. *Advances in Medical Sciences*, 53(2):182–190, 2008.
- M. Jenkinson und S. M. Smith. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Medical Image Analysis*, 5(2):143–156, 2001.
- M. Jenkinson, P. R. Bannister, J. M. Brady, und S. M. Smith. Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*, 15(2):825–841, 2002.
- Rasoul Khayati, Mansur Vafadust, Farzad Towhidkhah, und S. Massood Nabavi. Fully automatic segmentation of multiple sclerosis lesions in brain MR FLAIR images using adaptive mixtures method and markov random field model. *Computers in Biology and Medicine*, 38:379–390, 2008.

- S. Kotz und S. Nadarajah. *Multivariate t distributions and their applications*. Cambridge University Press, 2004.
- R. K.-S. Kwan, A. C. Evans, und G. B. Pike. An Extensible MRI Simulator for Post-Processing Evaluation. *Visualization in Biomedical Computing (VBC96). Lecture Notes in Computer Science*, 1131:135–140, 1996.
- R. K.-S. Kwan, A. C. Evans, und G. B. Pike. MRI simulation-based evaluation of image-processing and classification methods. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(11):1085–1095, 1999.
- Stan Z. Li. *Markov Random Field Modeling in Image Analysis*. Springer-Verlag, 3rd edition, 2009.
- Tsung I. Lin, Jack C. Lee, und Huey F. Ni. Bayesian analysis of mixture modelling using the multivariate t distribution. *Statistics and Computing*, 14:119–130, 2004.
- Tsung I. Lin, Hsiu J. Ho, und Pao S. Shen. Computationally efficient learning of multivariate t tmixture models with missing information. *Statistics and Computing*, 24:375–392, 2009.
- Chuanhai Liu. Missing Data Imputation Using the Multivariate t distribution. *Journal of Multivariate Analysis*, 53:139–158, 1995.
- Jun S. Liu. *Monte Carlo Strategies in Scientific Computing*. Springer, corrected edition edition, 2008.
- José V. Manjón, Pierrick Coupé, Luis Martí-Bonmatí, D. Louis Collins, und Montserrat Robles. Adaptive Non-Local Means Denoising of MRI Images with Spatially Varying Noise Levels. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 31:192–203, 2010.

- J. Mazziotta, A. Toga, A. Evans, P. Fox, J. Lancaster und K. Zilles, R. Woods, T. Paus, G. Simpson, B. Pike, C. Holmes, L. Collins, P.M. Thompson, D. MacDonald, M. Iacoboni, T. Schormann, K. Amunts, N. Palomero-Gallagher, S. Geyer, L-Parsons, K. Narr, N. Kabani, und G. Le Foulher. A probabilistic atlas und reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biolog*, 356(1412):1293–1322, 2001.
- J. C. Mazziotta, A. W. Toga, A. Evans, P. Fox, und J. L. Lancaster. Atlases of the human brain. In *Koslow SH & Huerta MF; Neuroinformatics: An overview of the Human Brain Project*. Lawrence Erlbaum Associates, 1997.
- W. Ian McDonald, Alistair Compston, Gilles Edan, Donald Goodkin, Hans-Peter Hartung, Fred D. Lublin, Henry F. McFarland, Donald W. Paty, Chris H. Polman, Stephen C. Reingold, Magnhild Sandberg-Wollheim, William Sibley, Alan Thompson, Stanley van den Noort, Brian Y. Weinschenker, und Jerry S. Wolinsky. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*, 50:121–127, 2001.
- Geoffrey J. McLachlan und David Peel. Robust Cluster Analysis via Mixtures of Multivariate t-Distributions. In *SSPR '98/SPR '98: Proceedings of the Joint IAPR International Workshops on Advances in Pattern Recognition*, pages 658–666, London, UK, 1998. Springer-Verlag. ISBN 3-540-64858-5.
- Donald W. McRobbie, Elizabeth A. Moore und Martin J. Graves, und Martin R. Prince. *MRI From Picture to Proton*. Cambridge University Press, 2nd edition, 2007.
- N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller, und E. Tel-

- ler. Equations of State Calculations by Fast Computing Machines. *Journal of Chemical Physics*, 21(6):1087–10921, 1953.
- Hans W. Müller-Gärtner, Jonathan M. Links, Jerry L. Prince, R. Nick Bryan, Elliot McVeigh, Jeffrey P. Leal, Christos Davatzikos, und J. James Frost. Measurement of Radiotracer Concentration in Brain Gray Matter Using Positron Emission Tomography: MRI-Based Correction for Partial Volume Effects. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 12:571–583, 1992.
- D. Peel und G. J. McLachlan. Robust mixture modelling using the t distribution. *Statistics and Computing*, 10:339–348, 2000.
- Chris H. Polman, Stephen C. Reingold, Gilles Edan, Massimo Filippi, Hans-Peter Hartung, Ludwig Kappos, Fred D. Lublin, Luanne M. Metz, Henry F. McFarland, Paul W. O’Connor, Magnhild Sandberg-Wollheim, Alan J. Thompson, Brian G. Weinshenker, und Jerry S. Wolinsky. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the ‘McDonald Criteria’. *Ann Neurol*, 58:840–846, 2005.
- Marcel Prastawa und Guido Gerig. Automatic MS Lesion Segmentation by Outlier Detection and Information Theoretic Region Partitioning. *Proceedings of the Grand Challenge II Workshop, Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv. MICCAI 2008*, 2008a.
- Marcel Prastawa und Guido Gerig. Brain Lesion Segmentation through Physical Model Estimation. *ISVC 2008, Part I, LNCS 5358*, pages 562–571, 2008b.
- Carey E. Priebe. Adaptive Mixtures. *Journal of the American Statistical Association*, 89(427):796–806, 1994.

- Carey E. Priebe und David J. Marchette. Adaptive Mixtures: Recursive Nonparametric Pattern Recognition. *Pattern Recognition*, 24(12):1197–1209, 1991.
- R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2010. URL <http://www.R-project.org>. ISBN 3-900051-07-0.
- Volker J. Schmid, Brandon Whitcher, Anwar R. Padhani, N. Jane Taylor, und Guang-Zhong Yang. A Bayesian Hierarchical Model for the Analysis of a Longitudinal Dynamic Contrast-Enhanced MRI Oncology Study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61:163–174, 2009.
- Mohamed L. Seghier, Anil Ramlackhansingh, Jenny Crinion, Alexander P. Leff, und Cathy J. Price. Lesion identification using unified segmentation-normalisation models and fuzzy clustering. *NeuroImage*, 41:1253–1266, 2008.
- J. Sellner, L. Schirmer, B. Hemmer, und M. Mühlau. Radiologisch-isoliertes Syndrom. Wenn nur das MRT 'Multiple Sklerose' sagt. *Nervenarzt*, 2010.
- J. Sijbers und A. J. den Dekker. Maximum Likelihood estimation of signal amplitude and noise variance from MR data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(3):586–594, 2004.
- John G. Sled und G. Bruce Pike. Understanding Intensity Non-uniformity in MRI. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI'98*, pages 614–622, 1998.
- S. M. Smith. Fast robust automated brain extraction. *Human brain Mapping*, 17(3):143–155, 2002.

- S. M. Smith, M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. J. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney, R. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J. M. Brady, und P. M. Matthews. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(S1:208–219, 2004.
- R. Stokking, K.L. Vincken, und M.A. Viergever. Automatic morphology-based brain segmentation (MBRASE) from MRI-T1 data. *NeuroImage*, 12:726–738, 2000.
- Markus Svensén und Christopher M. Bishop. Robust Bayesian Mixture Modelling. *Neurocomputing*, 64:235–252, 2005.
- The MathWorks, Inc. *MATLAB – The Language of Technical Computing, Version 7.5*. Natick, Massachusetts, 2007. URL <http://www.mathworks.com/products/matlab/>.
- D. M. Titterton. Recursive Parameter Estimation using Incomplete Data. *Journal of the Royal Statistical Society B*, 46(2):257–267, 1984.
- K. van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, A. Colchester, und P. Suetens. Automated model-based tissue classification of MR images of the brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(10):897–908, 1999a.
- K. van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, A. Colchester, und P. Suetens. Automated model-based bias field correction of MR images of the brain. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 18(10):885–896, 1999b.
- K. van Leemput, F. Maes, D. Vandermeulen, A. Colchester, und P. Suetens. Automated Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions by Model Outlier Detection. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(8):677–688, 2001.

- Hadley Wickham. *ggplot2: elegant graphics for data analysis*. Springer New York, 2009. ISBN 978-0-387-98140-6. URL <http://had.co.nz/ggplot2/book>.
- Gerhard Winkler. *Image Analysis, Random Fields and Markov Chain Monte Carlo Methods: A Mathematical Introduction*. Springer, 3rd edition, 2006.
- M. W. Woolrich, S. Jbabdi, B. Patenaude, M. Chappell, S. Makni, T. Behrens, C. Beckmann, M. Jenkinson, und S. M. Smith. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*, 45:173–186, 2009.
- Mark W. Woolrich, Timothy E.J. Behrens, Christian F. Beckmann, und Stephen M. Smith. Mixture Models With Adaptive Spatial Regularization for Segmentation With an Application to FMRI Data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24(1):1–11, 2005.
- Ying Wu, Simon K. Warfield, I. Leng Tan, William M. Wells III, Dominik S. Meier, Ronald A. van Schijndel, Frederik Barkhof, und Charles R. G. Guttmann. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions subtypes with multichannel MRI. *NeuroImage*, 32:1205–1215, 2006.
- Y. Zhang, M. Brady, und S. Smith. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 20(1):45–57, 2001.
- A.P. Zijdenbos, B.M. Dawant, R.A. Margolin, und A.C. palmer. Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: method and validation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 13:716–724, 1994.

Anhang A

Tabellen und Grafiken

Dieser Anhang enthält Grafiken und Tabellen für die Schätzungen aus Kapitel 4. Die Tabellen und Grafiken treten dabei in der gleichen Reihenfolge wie in Kapitel 4 auf.

Der Quellcode ist zusammen mit den MRT-Bildern von drei MS-Patienten auf der beigelegten CD-ROM zu finden.

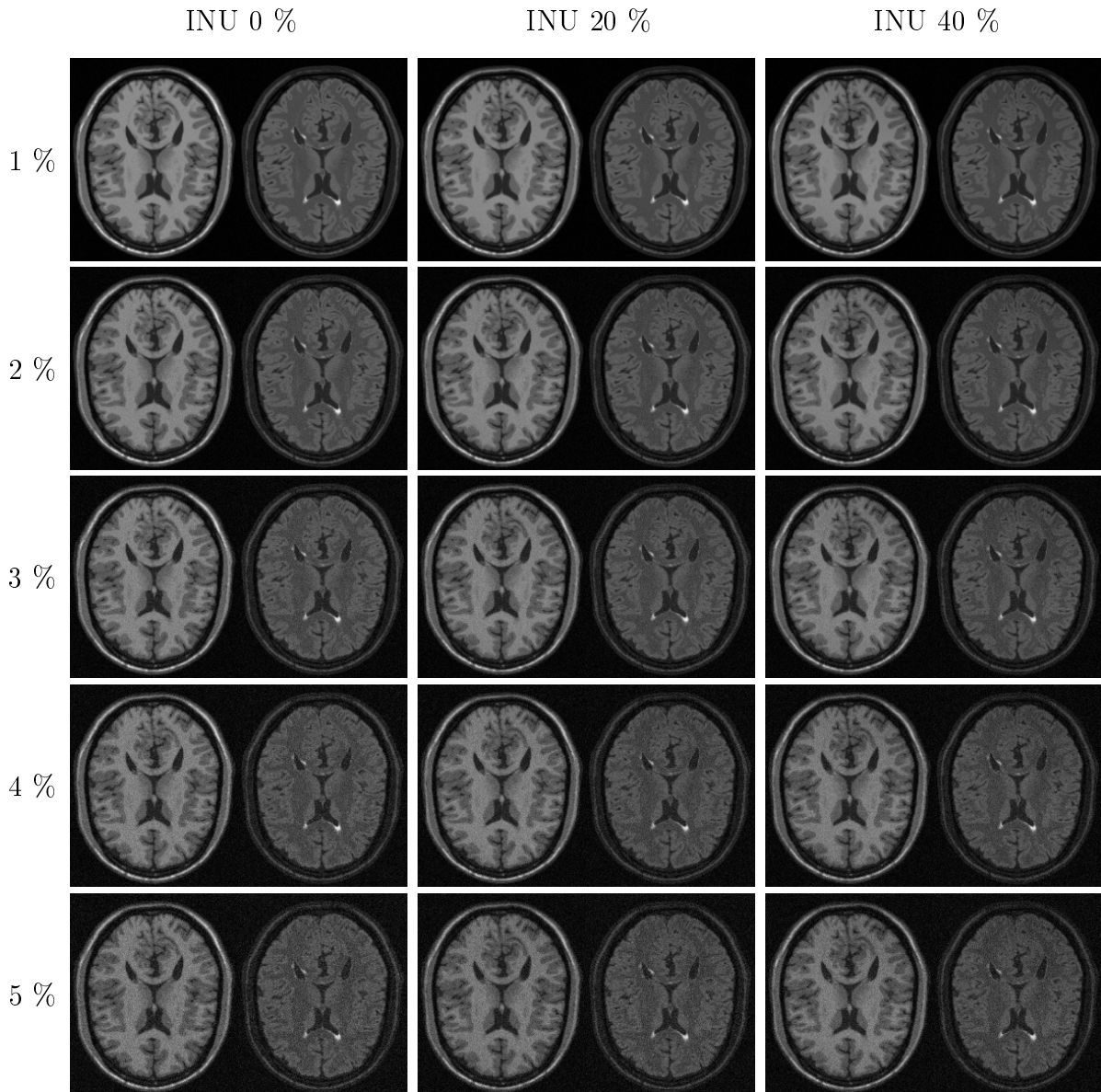


Abbildung A.1: Schicht 85 der 15 T_1 - und FLAIR-gewichteten BrainWeb-Bilder.

E-Fkt. 1	NO 1	NO 2	NO 3
$\beta_{\text{csf,csf}}$	-0,430985	-0,145843	-0,10725
$\beta_{\text{csf,gm}}$	0,140127	0,045754	0,027893
$\beta_{\text{csf,wm}}$	0,130091	0,049896	0,018151
$\beta_{\text{csf,les}}$	0,12937	0,053078	0,0259
$\beta_{\text{gm,csf}}$	0,133626	0,054763	0,035225
$\beta_{\text{gm,gm}}$	-0,396676	-0,140831	-0,10312
$\beta_{\text{gm,wm}}$	0,129478	0,049586	0,017954
$\beta_{\text{gm,les}}$	0,135313	0,052735	0,024539
$\beta_{\text{wm,csf}}$	0,13782	0,055094	0,034336
$\beta_{\text{wm,gm}}$	0,134547	0,042619	0,025582
$\beta_{\text{wm,wm}}$	-0,393575	-0,129917	-0,107697
$\beta_{\text{wm,les}}$	0,134148	0,051882	0,02801
$\beta_{\text{les,csf}}$	0,13794	0,054447	0,033494
$\beta_{\text{les,gm}}$	0,135452	0,043332	0,025701
$\beta_{\text{les,wm}}$	0,132042	0,049957	0,017688
$\beta_{\text{les,les}}$	-0,421026	-0,158417	-0,119724
E-Fkt. 2			
$\beta_{\text{csf,csf}}$	-0,428302	-0,157587	-0,104543
$\beta_{\text{csf,gm}}$	0,130503	0,04644	0,027828
$\beta_{\text{csf,wm}}$	0,173769	0,058438	0,064922
$\beta_{\text{csf,les}}$	0,111006	0,05018	0,033543
$\beta_{\text{gm,csf}}$	0,138443	0,044279	0,038959
$\beta_{\text{gm,gm}}$	-0,405604	-0,13983	-0,102941
$\beta_{\text{gm,wm}}$	0,156538	0,051751	0,060008
$\beta_{\text{gm,les}}$	0,124072	0,059396	0,03258
$\beta_{\text{wm,csf}}$	0,14564	0,046599	0,039877
$\beta_{\text{wm,gm}}$	0,099066	0,031238	0,016136
$\beta_{\text{wm,wm}}$	-0,34605	-0,119395	-0,05927
$\beta_{\text{wm,les}}$	-0,259876	-0,077165	-0,050115
$\beta_{\text{les,csf}}$	0,131995	0,036793	0,031072
$\beta_{\text{les,gm}}$	0,181074	0,070126	0,046081
E-Fkt. 3			
β	0,008329	0,001366	0,000682

Tabelle A.1: Geschätzte Parameterwerte des MZFs für die BrainWeb-Daten für unterschiedliche Nachbarschaftsordnungen und Energiefunktionen

E-Fkt. 1	NO 1	NO 2	NO 3
$\beta_{\text{csf,csf}}$	-0,438794	-0,160654	-0,112964
$\beta_{\text{csf,gm}}$	0,140653	0,050395	0,036543
$\beta_{\text{csf,wm}}$	0,129828	0,045206	0,030667
$\beta_{\text{csf,les}}$	0,136984	0,057666	0,041419
$\beta_{\text{gm,csf}}$	0,144505	0,052911	0,038634
$\beta_{\text{gm,gm}}$	-0,400994	-0,139017	-0,096249
$\beta_{\text{gm,wm}}$	0,130007	0,048053	0,033729
$\beta_{\text{gm,les}}$	0,083532	0,021892	0,014218
$\beta_{\text{wm,csf}}$	0,158153	0,053687	0,039218
$\beta_{\text{wm,gm}}$	0,133307	0,046679	0,034284
$\beta_{\text{wm,wm}}$	-0,398009	-0,135104	-0,095128
$\beta_{\text{wm,les}}$	0,175837	0,071657	0,050152
$\beta_{\text{les,csf}}$	0,150087	0,051667	0,036774
$\beta_{\text{les,gm}}$	0,132165	0,046679	0,032721
$\beta_{\text{les,wm}}$	0,128588	0,044849	0,030199
$\beta_{\text{les,les}}$	-0,397007	-0,146145	-0,098715
E-Fkt. 2			
$\beta_{\text{csf,csf}}$	-0,443464	-0,157083	-0,112716
$\beta_{\text{csf,gm}}$	0,130916	0,043579	0,029571
$\beta_{\text{csf,wm}}$	0,182932	0,062048	0,041411
$\beta_{\text{csf,les}}$	0,138417	0,051506	0,039122
$\beta_{\text{gm,csf}}$	0,141383	0,057520	0,039749
$\beta_{\text{gm,gm}}$	-0,409179	-0,145029	-0,102574
$\beta_{\text{gm,wm}}$	0,161089	0,056626	0,038402
$\beta_{\text{gm,les}}$	0,069287	0,010960	0,009193
$\beta_{\text{wm,csf}}$	0,164437	0,064057	0,045091
$\beta_{\text{wm,gm}}$	0,092370	0,025714	0,016453
$\beta_{\text{wm,wm}}$	-0,33971	-0,115548	-0,082133
$\beta_{\text{wm,les}}$	-0,20254	-0,058717	-0,029037
$\beta_{\text{les,csf}}$	0,128018	0,043914	0,027556
$\beta_{\text{les,gm}}$	0,191102	0,070597	0,050718
E-Fkt. 3			
β	0,007391	0,001033	0,000486

Tabelle A.2: Geschätzte Parameterwerte des MZFs für die klinischen Daten für unterschiedliche Nachbarschaftsordnungen und Energiefunktionen

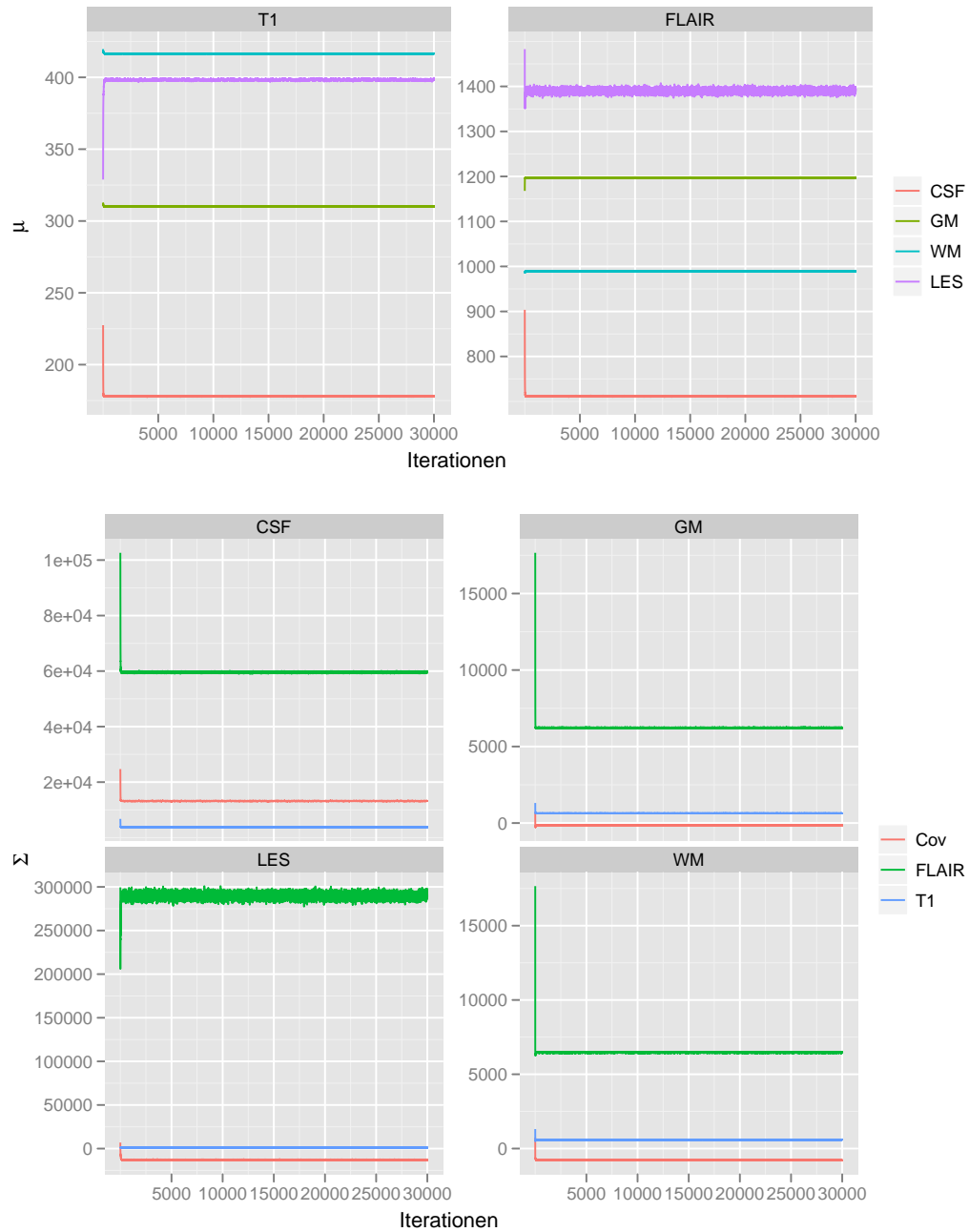


Abbildung A.2: Konvergenzdiagnose. Oben: Zeitreihen der Erwartungswertkomponenten. Unten: Zeitreihen der Kovarianzkomponenten.

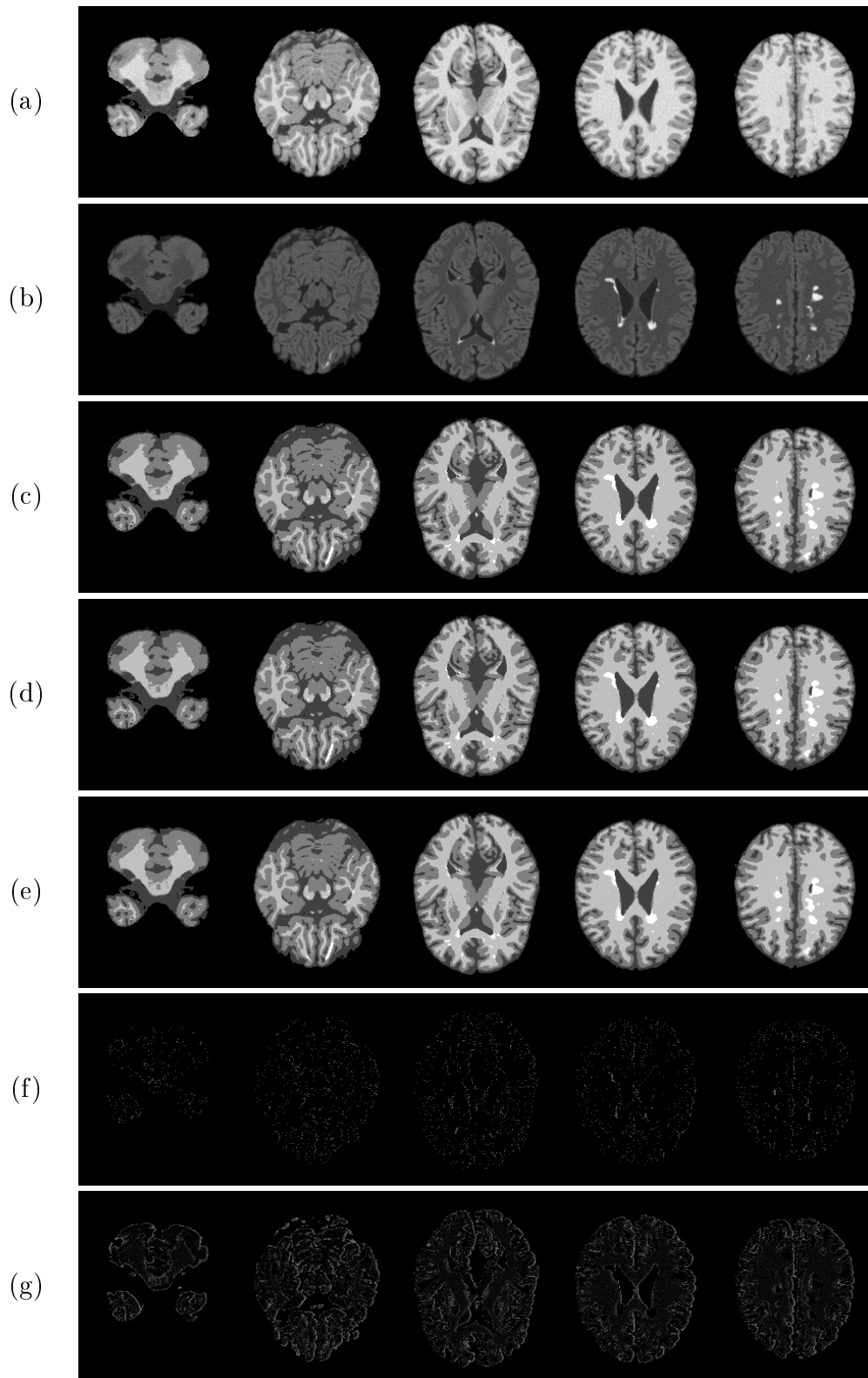


Abbildung A.3: Masken der Lage- und Streuungsmaße der Segmentierung. (a) T_1 - und (b) FLAIR-Sequenzen, (c) „harte“ Segmentierung (Modus), (d) Median, (e) arithmetisches Mittel, (f) Interquartilsabstand und (g) Variationskoeffizient.

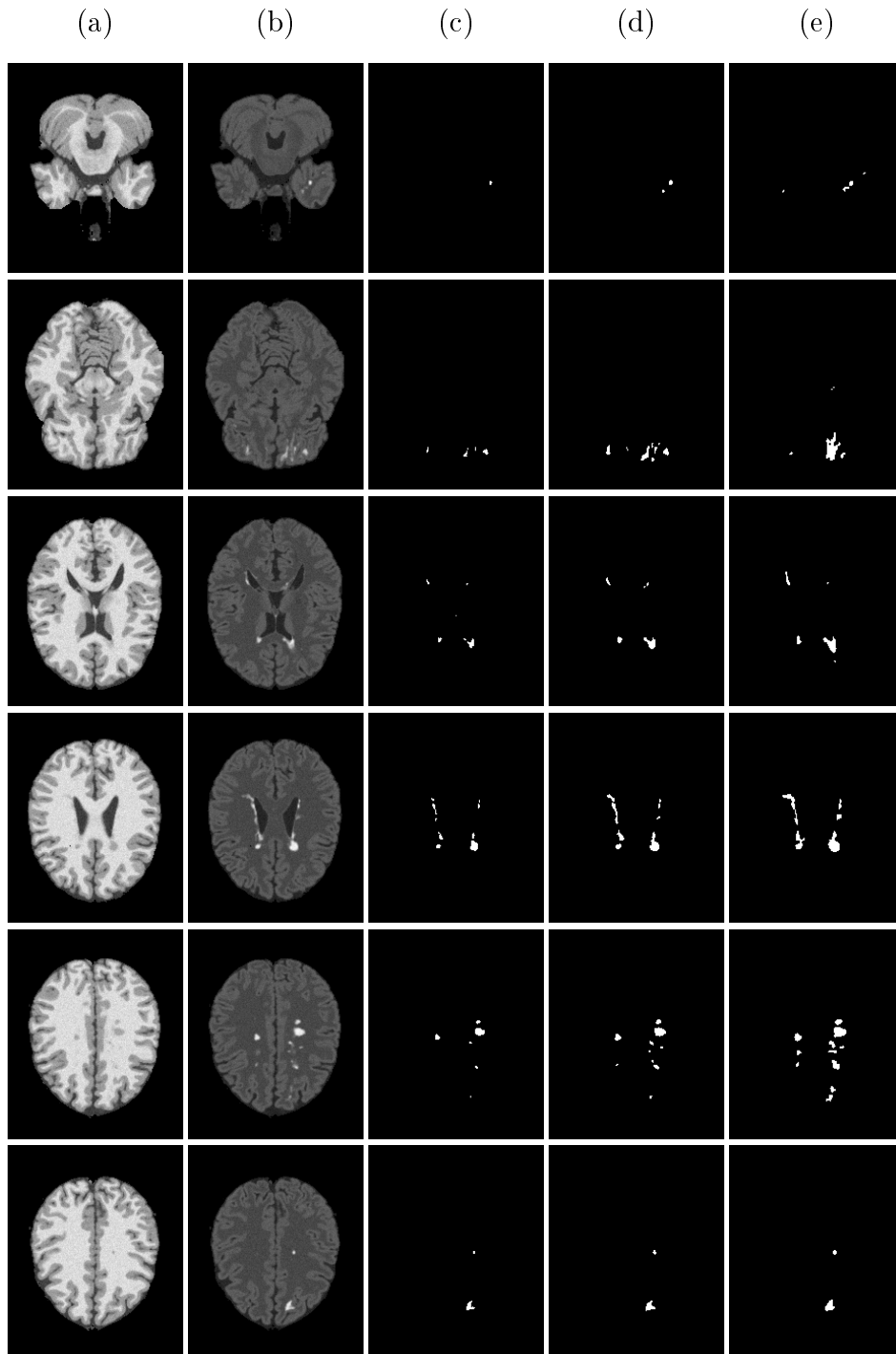


Abbildung A.4: Optischer Vergleich der Segmentierung mit den beiden Läsionsmasken. (a) T_1 - und (b) FLAIR-Sequenzen, (c) Maske 1, (d) Maske 2 und (e) Segmentierung.

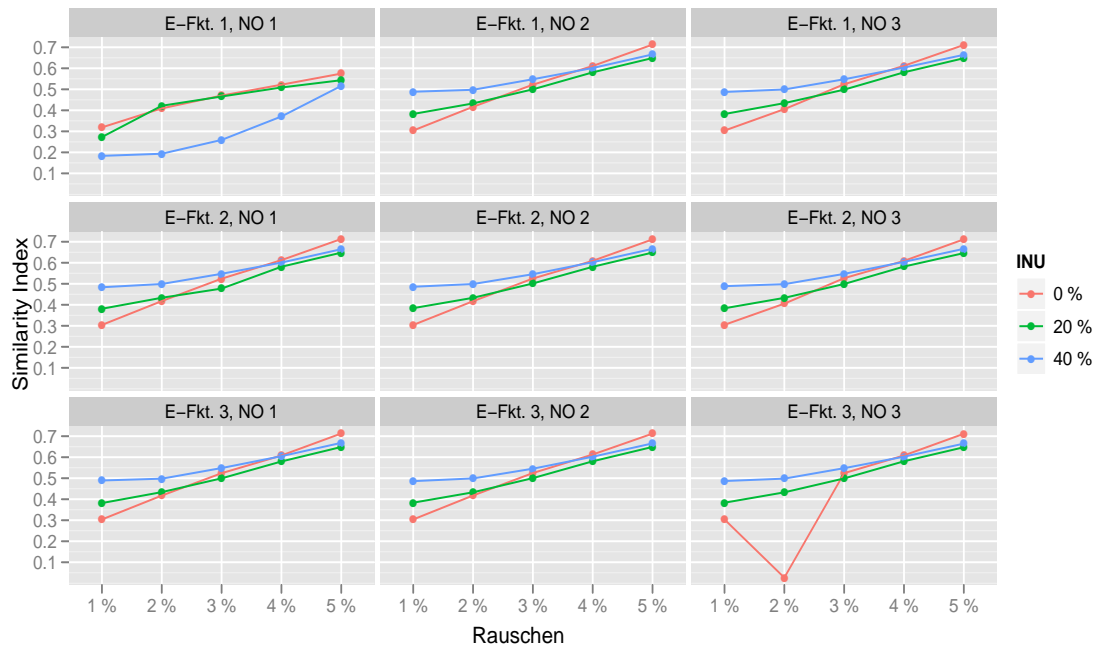


Abbildung A.5: Similarity Index für Maske 1 bei Normalverteilung.

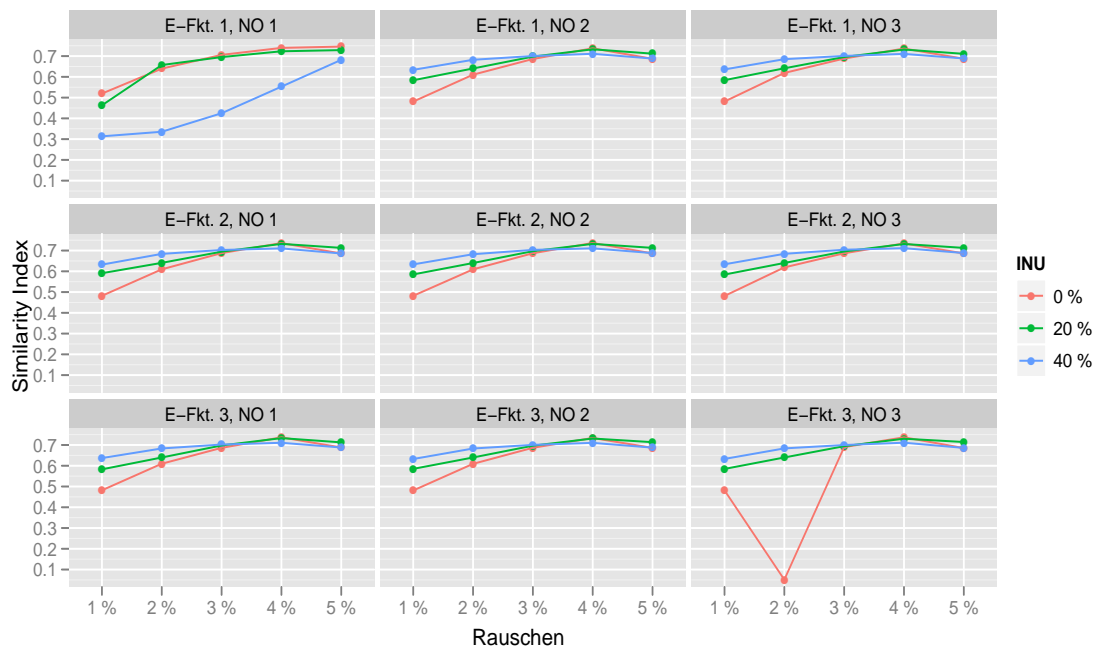


Abbildung A.6: Similarity Index für Maske 2 bei Normalverteilung.

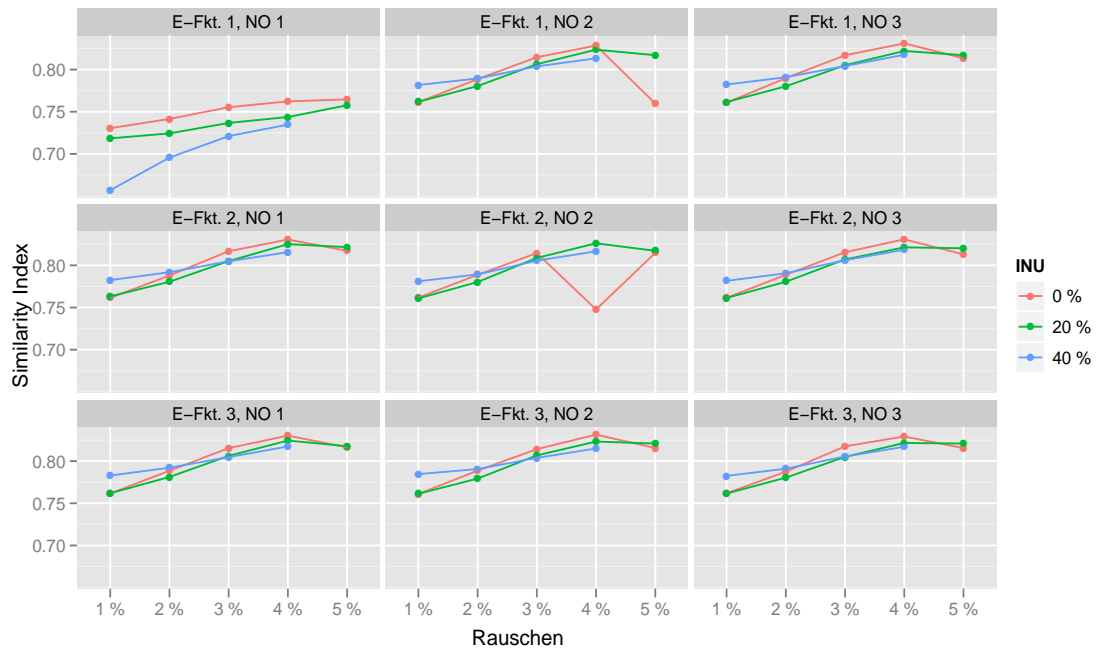


Abbildung A.7: Similarity Index für Maske 1 bei t -Verteilung.

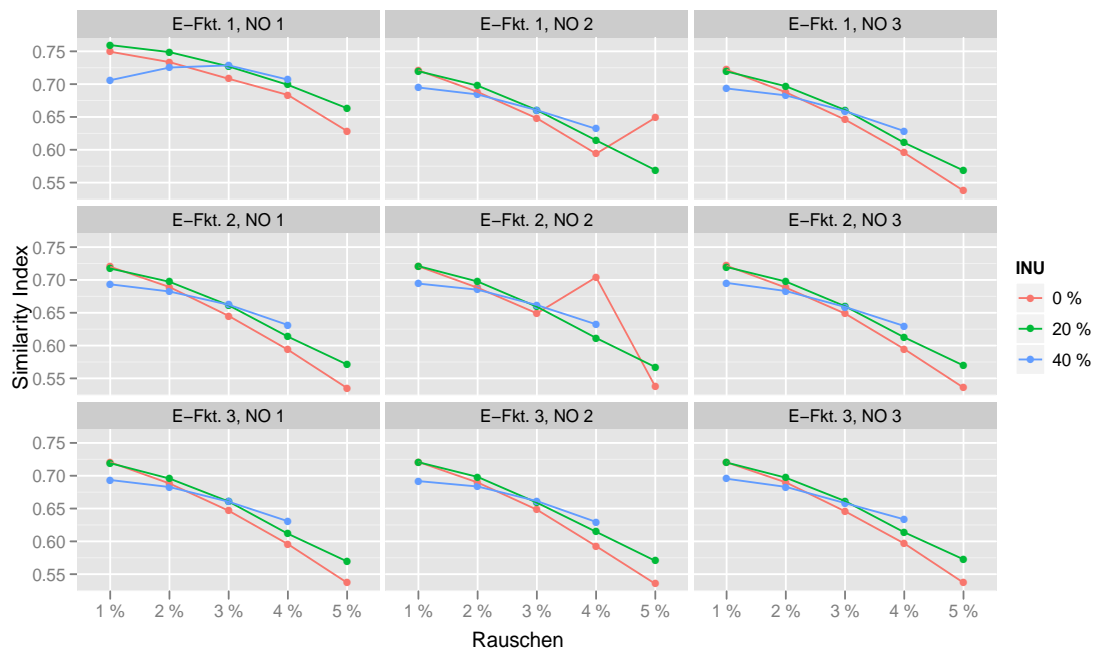


Abbildung A.8: Similarity Index für Maske 2 bei t -Verteilung.

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
Normal	1 %	0 %	1	1	3011	12363	501	0,857	3,520	0,319	5968	9406	1632	0,785	1,238	0,519
Normal	1 %	0 %	1	2	2939	12852	573	0,837	3,668	0,304	5632	10189	1968	0,741	1,341	0,481
Normal	1 %	0 %	1	3	2936	12857	576	0,836	3,669	0,304	5634	10189	1966	0,741	1,341	0,481
Normal	1 %	0 %	2	1	2936	12852	576	0,836	3,659	0,304	5636	10152	1964	0,742	1,336	0,482
Normal	1 %	0 %	2	2	2939	12878	573	0,837	3,667	0,304	5643	10174	1957	0,743	1,339	0,482
Normal	1 %	0 %	2	3	2939	12842	573	0,837	3,657	0,305	5627	10154	1973	0,740	1,336	0,481
Normal	1 %	0 %	3	1	2939	12890	573	0,837	3,670	0,304	5645	10184	1955	0,743	1,340	0,482
Normal	1 %	0 %	3	2	2937	12878	575	0,836	3,667	0,304	5631	10184	1969	0,741	1,340	0,481
Normal	1 %	0 %	3	3	2938	12895	574	0,837	3,672	0,304	5641	10192	1959	0,742	1,341	0,481
Normal	1 %	20 %	1	1	3022	15607	490	0,861	4,444	0,273	6072	12557	1528	0,799	1,652	0,463
Normal	1 %	20 %	1	2	3000	9163	512	0,854	2,609	0,383	5767	6396	1833	0,759	0,842	0,584
Normal	1 %	20 %	1	3	3000	9173	512	0,854	2,612	0,383	5775	6398	1825	0,760	0,842	0,584
Normal	1 %	20 %	2	1	3003	9246	509	0,855	2,633	0,381	5864	6385	1736	0,772	0,840	0,591
Normal	1 %	20 %	2	2	3003	9126	509	0,855	2,599	0,384	5770	6359	1830	0,759	0,837	0,585
Normal	1 %	20 %	2	3	3000	9138	512	0,854	2,602	0,383	5766	6372	1834	0,759	0,838	0,584
Normal	1 %	20 %	3	1	3000	9202	512	0,854	2,620	0,382	5769	6433	1831	0,759	0,846	0,583
Normal	1 %	20 %	3	2	3000	9130	512	0,854	2,600	0,384	5771	6359	1829	0,759	0,837	0,585
Normal	1 %	20 %	3	3	3000	9133	512	0,854	2,600	0,384	5769	6364	1831	0,759	0,837	0,585
Normal	1 %	40 %	1	1	3010	26323	502	0,857	7,495	0,183	5789	23544	1811	0,762	3,098	0,314
Normal	1 %	40 %	1	2	3004	5783	508	0,855	1,647	0,488	5193	3594	2407	0,683	0,473	0,634
Normal	1 %	40 %	1	3	3004	5808	508	0,855	1,654	0,487	5217	3595	2383	0,686	0,473	0,636
Normal	1 %	40 %	2	1	3004	5912	508	0,855	1,683	0,483	5221	3695	2379	0,687	0,486	0,632
Normal	1 %	40 %	2	2	3002	5845	510	0,855	1,664	0,486	5208	3639	2392	0,685	0,479	0,633
Normal	1 %	40 %	2	3	3003	5777	509	0,855	1,645	0,489	5191	3589	2409	0,683	0,472	0,634
Normal	1 %	40 %	3	1	3005	5765	507	0,856	1,641	0,489	5215	3555	2385	0,686	0,468	0,637
Normal	1 %	40 %	3	2	3004	5843	508	0,855	1,664	0,486	5201	3646	2399	0,684	0,480	0,632
Normal	1 %	40 %	3	3	3001	5819	511	0,855	1,657	0,487	5196	3624	2404	0,684	0,477	0,633

Tabelle A.3: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 ($M1$) und Maske 2 ($M2$) für die BrainWeb-Daten mit einprozentigen Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
Normal	2 %	0 %	1	1	3017	8214	495	0,859	2,339	0,409	6023	5208	1577	0,792	0,685	0,640
Normal	2 %	0 %	1	2	2975	7785	537	0,847	2,217	0,417	5604	5156	1996	0,737	0,678	0,611
Normal	2 %	0 %	1	3	2988	8235	524	0,851	2,345	0,406	5824	5399	1776	0,766	0,710	0,619
Normal	2 %	0 %	2	1	2976	7767	536	0,847	2,212	0,417	5590	5153	2010	0,736	0,678	0,610
Normal	2 %	0 %	2	2	2974	7773	538	0,847	2,213	0,417	5589	5158	2011	0,735	0,679	0,609
Normal	2 %	0 %	2	3	2989	8244	523	0,851	2,347	0,405	5827	5406	1773	0,767	0,711	0,619
Normal	2 %	0 %	3	1	2977	7776	535	0,848	2,214	0,417	5596	5157	2004	0,736	0,679	0,610
Normal	2 %	0 %	3	2	2977	7763	535	0,848	2,210	0,418	5587	5153	2013	0,735	0,678	0,609
Normal	2 %	0 %	3	3	2994	216859	518	0,853	61,748	0,027	5808	214045	1792	0,764	28,164	0,051
Normal	2 %	20 %	1	1	3019	7784	493	0,860	2,216	0,422	6045	4758	1555	0,795	0,626	0,657
Normal	2 %	20 %	1	2	3000	7317	512	0,854	2,092	0,433	5747	4600	1853	0,756	0,605	0,640
Normal	2 %	20 %	1	3	3000	7305	512	0,854	2,080	0,434	5740	4565	1860	0,755	0,601	0,641
Normal	2 %	20 %	2	1	2999	7327	513	0,854	2,086	0,433	5743	4583	1857	0,756	0,603	0,641
Normal	2 %	20 %	2	2	2999	7335	513	0,854	2,089	0,433	5738	4596	1862	0,755	0,605	0,640
Normal	2 %	20 %	2	3	3000	7347	512	0,854	2,092	0,433	5745	4602	1855	0,756	0,606	0,640
Normal	2 %	20 %	3	1	3001	7320	511	0,855	2,084	0,434	5734	4587	1866	0,754	0,604	0,640
Normal	2 %	20 %	3	2	3000	7344	512	0,854	2,091	0,433	5741	4603	1859	0,755	0,606	0,640
Normal	2 %	20 %	3	3	3001	7355	511	0,855	2,094	0,433	5745	4611	1855	0,756	0,607	0,640
Normal	2 %	40 %	1	1	3016	24664	496	0,859	7,023	0,193	5918	21762	1682	0,779	2,863	0,336
Normal	2 %	40 %	1	2	3005	5556	507	0,856	1,582	0,498	5513	3048	2087	0,725	0,401	0,682
Normal	2 %	40 %	1	3	3004	5517	508	0,855	1,571	0,499	5523	2998	2077	0,727	0,395	0,685
Normal	2 %	40 %	2	1	3004	5527	508	0,855	1,574	0,499	5516	3015	2084	0,726	0,397	0,684
Normal	2 %	40 %	2	2	3002	5524	510	0,855	1,573	0,499	5501	3025	2099	0,724	0,398	0,682
Normal	2 %	40 %	2	3	3003	5542	509	0,855	1,578	0,498	5523	3022	2077	0,727	0,398	0,684
Normal	2 %	40 %	3	1	3003	5551	509	0,855	1,581	0,498	5520	3034	2080	0,726	0,399	0,683
Normal	2 %	40 %	3	2	3002	5518	510	0,855	1,571	0,499	5506	3014	2094	0,725	0,397	0,683
Normal	2 %	40 %	3	3	3002	5542	510	0,855	1,578	0,498	5518	3026	2082	0,726	0,398	0,684

Tabelle A.4: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 ($M1$) und Maske 2 ($M2$) für die BrainWeb-Daten mit zweiprozentigem Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
Normal	3 %	0 %	1	1	3014	6294	498	0,858	1,792	0,470	5968	3340	1632	0,785	0,440	0,706
Normal	3 %	0 %	1	2	2948	4834	564	0,839	1,376	0,522	5277	2505	2323	0,694	0,330	0,686
Normal	3 %	0 %	1	3	2956	4815	556	0,842	1,371	0,524	5289	2482	2311	0,696	0,327	0,688
Normal	3 %	0 %	2	1	2951	4796	561	0,840	1,366	0,524	5277	2470	2323	0,694	0,325	0,688
Normal	3 %	0 %	2	2	2953	4786	559	0,841	1,363	0,525	5269	2470	2331	0,693	0,325	0,687
Normal	3 %	0 %	2	3	2951	4745	561	0,840	1,351	0,527	5253	2443	2347	0,691	0,321	0,687
Normal	3 %	0 %	3	1	2945	4786	567	0,839	1,363	0,524	5261	2470	2339	0,692	0,325	0,686
Normal	3 %	0 %	3	2	2949	4782	563	0,840	1,362	0,525	5263	2468	2337	0,692	0,325	0,687
Normal	3 %	0 %	3	3	2952	4800	560	0,841	1,367	0,524	5295	2457	2305	0,697	0,323	0,690
Normal	3 %	20 %	1	1	3015	6419	497	0,859	1,828	0,466	5922	3512	1678	0,779	0,462	0,695
Normal	3 %	20 %	1	2	2989	5454	523	0,851	1,553	0,500	5596	2847	2004	0,736	0,375	0,698
Normal	3 %	20 %	1	3	2991	5496	521	0,852	1,565	0,498	5595	2892	2005	0,736	0,380	0,696
Normal	3 %	20 %	2	1	3005	6080	507	0,856	1,731	0,477	5794	3291	1806	0,762	0,433	0,695
Normal	3 %	20 %	2	2	2992	5429	520	0,852	1,546	0,501	5584	2837	2016	0,735	0,373	0,697
Normal	3 %	20 %	2	3	2991	5486	521	0,852	1,562	0,499	5590	2887	2010	0,736	0,380	0,695
Normal	3 %	20 %	3	1	2993	5480	519	0,852	1,560	0,499	5608	2865	1992	0,738	0,377	0,698
Normal	3 %	20 %	3	2	2990	5446	522	0,851	1,551	0,500	5586	2850	2014	0,735	0,375	0,697
Normal	3 %	20 %	3	3	2990	5482	522	0,851	1,561	0,499	5579	2893	2021	0,734	0,381	0,694
Normal	3 %	40 %	1	1	3010	16701	502	0,857	4,755	0,259	5799	13912	1801	0,763	1,831	0,425
Normal	3 %	40 %	1	2	2977	4376	535	0,848	1,246	0,548	5237	2116	2363	0,689	0,278	0,701
Normal	3 %	40 %	1	3	2983	4395	529	0,849	1,251	0,548	5249	2129	2351	0,691	0,280	0,701
Normal	3 %	40 %	2	1	2981	4397	531	0,849	1,252	0,547	5263	2115	2337	0,692	0,278	0,703
Normal	3 %	40 %	2	2	2977	4425	535	0,848	1,260	0,545	5275	2127	2325	0,694	0,280	0,703
Normal	3 %	40 %	2	3	2978	4396	534	0,848	1,252	0,547	5271	2103	2329	0,694	0,277	0,704
Normal	3 %	40 %	3	1	2983	4384	529	0,849	1,248	0,548	5255	2112	2345	0,691	0,278	0,702
Normal	3 %	40 %	3	2	2981	4441	531	0,849	1,264	0,545	5263	2159	2337	0,692	0,284	0,701
Normal	3 %	40 %	3	3	2977	4379	535	0,848	1,247	0,548	5234	2122	2366	0,689	0,279	0,700

Tabelle A.5: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 ($M1$) und Maske 2 ($M2$) für die BrainWeb-Daten mit dreiprozentigen Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
Normal	4 %	0 %	1	1	2997	4973	515	0,853	1,416	0,522	5757	2213	1843	0,757	0,291	0,740
Normal	4 %	0 %	1	2	2931	3149	581	0,835	0,897	0,611	5045	1035	2555	0,664	0,136	0,738
Normal	4 %	0 %	1	3	2932	3137	580	0,835	0,893	0,612	5033	1036	2567	0,662	0,136	0,736
Normal	4 %	0 %	2	1	2931	3128	581	0,835	0,891	0,613	5027	1032	2573	0,661	0,136	0,736
Normal	4 %	0 %	2	2	2930	3179	582	0,834	0,905	0,609	5048	1061	2552	0,664	0,140	0,737
Normal	4 %	0 %	2	3	2926	3172	586	0,833	0,903	0,609	5030	1068	2570	0,662	0,141	0,734
Normal	4 %	0 %	3	1	2933	3200	579	0,835	0,911	0,608	5061	1072	2539	0,666	0,141	0,737
Normal	4 %	0 %	3	2	2929	3118	583	0,834	0,888	0,613	5008	1039	2592	0,659	0,137	0,734
Normal	4 %	0 %	3	3	2933	3195	579	0,835	0,910	0,609	5060	1068	2540	0,666	0,141	0,737
Normal	4 %	20 %	1	1	3007	5300	505	0,856	1,509	0,509	5752	2555	1848	0,757	0,336	0,723
Normal	4 %	20 %	1	2	2945	3686	567	0,839	1,050	0,581	5214	1417	2386	0,686	0,186	0,733
Normal	4 %	20 %	1	3	2945	3682	567	0,839	1,048	0,581	5205	1422	2395	0,685	0,187	0,732
Normal	4 %	20 %	2	1	2949	3691	563	0,840	1,051	0,581	5213	1427	2387	0,686	0,188	0,732
Normal	4 %	20 %	2	2	2951	3699	561	0,840	1,053	0,581	5216	1434	2384	0,686	0,189	0,732
Normal	4 %	20 %	2	3	2946	3668	566	0,839	1,044	0,582	5200	1414	2400	0,684	0,186	0,732
Normal	4 %	20 %	3	1	2948	3710	564	0,839	1,056	0,580	5227	1431	2373	0,688	0,188	0,733
Normal	4 %	20 %	3	2	2950	3701	562	0,840	1,054	0,581	5211	1440	2389	0,686	0,190	0,731
Normal	4 %	20 %	3	3	2944	3686	568	0,838	1,050	0,581	5197	1433	2403	0,684	0,189	0,730
Normal	4 %	40 %	1	1	3002	9678	510	0,855	2,756	0,371	5606	7074	1994	0,738	0,931	0,553
Normal	4 %	40 %	1	2	2930	3302	582	0,834	0,940	0,601	4918	1314	2682	0,647	0,173	0,711
Normal	4 %	40 %	1	3	2928	3263	584	0,834	0,929	0,604	4899	1292	2701	0,645	0,170	0,711
Normal	4 %	40 %	2	1	2924	3297	588	0,833	0,939	0,601	4909	1312	2691	0,646	0,173	0,710
Normal	4 %	40 %	2	2	2926	3274	586	0,833	0,932	0,603	4904	1296	2696	0,645	0,171	0,711
Normal	4 %	40 %	2	3	2925	3245	587	0,833	0,924	0,604	4898	1272	2702	0,644	0,167	0,711
Normal	4 %	40 %	3	1	2927	3239	585	0,833	0,922	0,605	4891	1275	2709	0,644	0,168	0,711
Normal	4 %	40 %	3	2	2927	3281	585	0,833	0,934	0,602	4904	1304	2696	0,645	0,172	0,710
Normal	4 %	40 %	3	3	2925	3273	587	0,833	0,932	0,603	4905	1293	2695	0,645	0,170	0,711

Tabelle A.6: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 ($M1$) und Maske 2 ($M2$) für die BrainWeb-Daten mit vierprozentigen Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
Normal	5 %	0 %	1	1	2972	3856	540	0,846	1,098	0,575	5380	1448	2220	0,708	0,190	0,746
Normal	5 %	0 %	1	2	2818	1577	694	0,802	0,449	0,713	4120	275	3480	0,542	0,036	0,687
Normal	5 %	0 %	1	3	2815	1590	697	0,801	0,453	0,711	4125	280	3475	0,543	0,037	0,687
Normal	5 %	0 %	2	1	2819	1575	693	0,803	0,449	0,713	4112	282	3488	0,541	0,037	0,686
Normal	5 %	0 %	2	2	2809	1578	703	0,800	0,449	0,711	4112	275	3488	0,541	0,036	0,686
Normal	5 %	0 %	2	3	2815	1586	697	0,801	0,452	0,712	4117	284	3483	0,542	0,037	0,686
Normal	5 %	0 %	3	1	2817	1574	695	0,802	0,448	0,713	4124	267	3476	0,543	0,035	0,688
Normal	5 %	0 %	3	2	2814	1575	698	0,801	0,449	0,712	4112	277	3488	0,541	0,036	0,686
Normal	5 %	0 %	3	3	2808	1573	704	0,799	0,448	0,712	4104	277	3496	0,540	0,036	0,685
Normal	5 %	20 %	1	1	2981	4478	531	0,849	1,275	0,543	5488	1971	2112	0,722	0,259	0,729
Normal	5 %	20 %	1	2	2850	2424	662	0,811	0,690	0,649	4582	692	3018	0,603	0,091	0,712
Normal	5 %	20 %	1	3	2842	2417	670	0,809	0,688	0,648	4571	688	3029	0,601	0,090	0,711
Normal	5 %	20 %	2	1	2846	2425	666	0,810	0,690	0,648	4588	683	3012	0,604	0,090	0,713
Normal	5 %	20 %	2	2	2845	2416	667	0,810	0,688	0,649	4584	677	3016	0,603	0,089	0,713
Normal	5 %	20 %	2	3	2846	2454	666	0,810	0,699	0,646	4597	703	3003	0,605	0,092	0,713
Normal	5 %	20 %	3	1	2849	2424	663	0,811	0,690	0,649	4587	686	3013	0,604	0,090	0,713
Normal	5 %	20 %	3	2	2844	2410	668	0,810	0,686	0,649	4586	688	3014	0,603	0,088	0,714
Normal	5 %	20 %	3	3	2846	2434	666	0,810	0,693	0,647	4601	679	2999	0,605	0,089	0,714
Normal	5 %	40 %	1	1	2972	5026	540	0,846	1,431	0,516	5320	2678	2280	0,700	0,352	0,682
Normal	5 %	40 %	1	2	2814	2123	698	0,801	0,605	0,666	4314	623	3286	0,568	0,082	0,688
Normal	5 %	40 %	1	3	2809	2139	703	0,800	0,609	0,664	4321	627	3279	0,569	0,082	0,689
Normal	5 %	40 %	2	1	2810	2136	702	0,800	0,608	0,664	4302	644	3298	0,566	0,085	0,686
Normal	5 %	40 %	2	2	2813	2118	699	0,801	0,603	0,666	4309	622	3291	0,567	0,082	0,688
Normal	5 %	40 %	2	3	2812	2115	700	0,801	0,602	0,666	4310	617	3290	0,567	0,081	0,688
Normal	5 %	40 %	3	1	2812	2091	700	0,801	0,595	0,668	4301	602	3299	0,566	0,079	0,688
Normal	5 %	40 %	3	2	2816	2132	696	0,802	0,607	0,666	4312	636	3288	0,567	0,084	0,687
Normal	5 %	40 %	3	3	2808	2129	704	0,799	0,606	0,665	4301	636	3299	0,566	0,084	0,686

Tabelle A.7: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 ($M1$) und Maske 2 ($M2$) für die BrainWeb-Daten mit fünfprozentigen Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
<i>t</i>	1 %	0 %	1	1	2981	1668	531	0,849	0,475	0,731	4590	59	3010	0,604	0,008	0,749
<i>t</i>	1 %	0 %	1	2	2976	1330	536	0,847	0,379	0,761	4293	13	3307	0,565	0,002	0,721
<i>t</i>	1 %	0 %	1	3	2978	1340	534	0,848	0,382	0,761	4302	16	3298	0,566	0,002	0,722
<i>t</i>	1 %	0 %	2	1	2973	1323	539	0,847	0,377	0,761	4283	13	3317	0,564	0,002	0,720
<i>t</i>	1 %	0 %	2	2	2976	1325	536	0,847	0,377	0,762	4289	12	3311	0,564	0,002	0,721
<i>t</i>	1 %	0 %	2	3	2977	1330	535	0,848	0,379	0,761	4296	11	3304	0,565	0,001	0,722
<i>t</i>	1 %	0 %	3	1	2974	1324	538	0,847	0,377	0,762	4287	11	3313	0,564	0,001	0,721
<i>t</i>	1 %	0 %	3	2	2976	1332	536	0,847	0,379	0,761	4293	15	3307	0,565	0,002	0,721
<i>t</i>	1 %	0 %	3	3	2976	1325	536	0,847	0,377	0,762	4287	14	3313	0,564	0,002	0,720
<i>t</i>	1 %	20 %	1	1	2981	1806	531	0,849	0,514	0,718	4704	83	2896	0,619	0,011	0,759
<i>t</i>	1 %	20 %	1	2	2971	1317	541	0,846	0,375	0,762	4278	10	3322	0,563	0,001	0,720
<i>t</i>	1 %	20 %	1	3	2970	1318	542	0,846	0,375	0,761	4276	12	3324	0,563	0,002	0,719
<i>t</i>	1 %	20 %	2	1	2969	1299	543	0,845	0,370	0,763	4257	11	3343	0,560	0,001	0,717
<i>t</i>	1 %	20 %	2	2	2972	1329	540	0,846	0,378	0,761	4291	10	3309	0,565	0,001	0,721
<i>t</i>	1 %	20 %	2	3	2969	1319	543	0,845	0,376	0,761	4278	10	3322	0,563	0,001	0,720
<i>t</i>	1 %	20 %	3	1	2970	1314	542	0,846	0,374	0,762	4273	11	3327	0,562	0,001	0,719
<i>t</i>	1 %	20 %	3	2	2971	1322	541	0,846	0,376	0,761	4285	8	3315	0,564	0,001	0,721
<i>t</i>	1 %	20 %	3	3	2973	1322	539	0,847	0,376	0,762	4283	12	3317	0,564	0,002	0,720
<i>t</i>	1 %	40 %	1	1	2969	2558	543	0,845	0,728	0,657	4634	893	2966	0,610	0,117	0,706
<i>t</i>	1 %	40 %	1	2	2957	1097	555	0,842	0,312	0,782	4049	5	3551	0,533	0,001	0,695
<i>t</i>	1 %	40 %	1	3	2954	1087	558	0,841	0,309	0,782	4036	5	3564	0,531	0,001	0,693
<i>t</i>	1 %	40 %	2	1	2956	1087	556	0,842	0,309	0,782	4036	7	3564	0,531	0,001	0,693
<i>t</i>	1 %	40 %	2	2	2955	1099	557	0,841	0,313	0,781	4046	8	3554	0,532	0,001	0,694
<i>t</i>	1 %	40 %	2	3	2959	1101	553	0,843	0,314	0,782	4055	5	3545	0,534	0,001	0,696
<i>t</i>	1 %	40 %	3	1	2958	1087	554	0,842	0,309	0,783	4038	7	3562	0,531	0,001	0,694
<i>t</i>	1 %	40 %	3	2	2959	1072	553	0,843	0,305	0,785	4023	8	3577	0,529	0,001	0,692
<i>t</i>	1 %	40 %	3	3	2962	1097	550	0,843	0,312	0,782	4054	5	3546	0,533	0,001	0,695

Tabelle A.8: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 (*M1*) und Maske 2 (*M2*) für die BrainWeb-Daten mit einprozentigem Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
<i>t</i>	2 %	0 %	1	1	2970	1530	542	0,846	0,436	0,741	4438	62	3162	0,584	0,008	0,734
<i>t</i>	2 %	0 %	1	2	2959	1033	553	0,843	0,294	0,789	3988	4	3612	0,525	0	0,688
<i>t</i>	2 %	0 %	1	3	2961	1025	551	0,843	0,292	0,790	3983	3	3617	0,524	0	0,688
<i>t</i>	2 %	0 %	2	1	2960	1042	552	0,843	0,297	0,788	3998	4	3602	0,526	0	0,689
<i>t</i>	2 %	0 %	2	2	2958	1031	554	0,842	0,294	0,789	3987	2	3613	0,525	0	0,688
<i>t</i>	2 %	0 %	2	3	2959	1032	553	0,843	0,294	0,789	3989	2	3611	0,525	0	0,688
<i>t</i>	2 %	0 %	3	1	2959	1033	553	0,843	0,294	0,789	3989	3	3611	0,525	0	0,688
<i>t</i>	2 %	0 %	3	2	2963	1039	549	0,844	0,296	0,789	4001	1	3599	0,526	0	0,690
<i>t</i>	2 %	0 %	3	3	2961	1047	551	0,843	0,298	0,787	4004	4	3596	0,527	0	0,690
<i>t</i>	2 %	20 %	1	1	2981	1738	531	0,849	0,495	0,724	4612	107	2988	0,607	0,014	0,749
<i>t</i>	2 %	20 %	1	2	2965	1122	547	0,844	0,320	0,780	4077	10	3523	0,536	0,001	0,698
<i>t</i>	2 %	20 %	1	3	2962	1120	550	0,843	0,319	0,780	4070	12	3530	0,535	0,002	0,697
<i>t</i>	2 %	20 %	2	1	2962	1116	550	0,843	0,318	0,780	4071	7	3529	0,536	0,001	0,697
<i>t</i>	2 %	20 %	2	2	2964	1122	548	0,844	0,320	0,780	4076	10	3524	0,536	0,001	0,698
<i>t</i>	2 %	20 %	2	3	2966	1122	546	0,845	0,320	0,780	4077	11	3523	0,536	0,001	0,698
<i>t</i>	2 %	20 %	3	1	2962	1109	550	0,843	0,316	0,781	4060	11	3540	0,534	0,001	0,696
<i>t</i>	2 %	20 %	3	2	2964	1131	548	0,844	0,322	0,779	4083	12	3517	0,537	0,002	0,698
<i>t</i>	2 %	20 %	3	3	2963	1119	549	0,844	0,319	0,780	4071	11	3529	0,536	0,001	0,697
<i>t</i>	2 %	40 %	1	1	2960	2039	552	0,843	0,581	0,696	4569	430	3031	0,601	0,057	0,725
<i>t</i>	2 %	40 %	1	2	2950	1012	562	0,840	0,288	0,789	3956	6	3644	0,520	0,001	0,684
<i>t</i>	2 %	40 %	1	3	2952	1001	560	0,841	0,285	0,791	3945	8	3655	0,519	0,001	0,683
<i>t</i>	2 %	40 %	2	1	2952	992	560	0,841	0,282	0,792	3939	5	3661	0,518	0,001	0,682
<i>t</i>	2 %	40 %	2	2	2952	1017	560	0,841	0,290	0,789	3963	6	3637	0,521	0,001	0,685
<i>t</i>	2 %	40 %	2	3	2951	1002	561	0,840	0,285	0,791	3946	7	3654	0,519	0,001	0,683
<i>t</i>	2 %	40 %	3	1	2954	992	558	0,841	0,282	0,792	3942	4	3658	0,519	0	0,683
<i>t</i>	2 %	40 %	3	2	2952	1004	560	0,841	0,286	0,791	3950	6	3650	0,520	0,001	0,684
<i>t</i>	2 %	40 %	3	3	2952	1000	560	0,841	0,285	0,791	3945	7	3655	0,519	0,001	0,683

Tabelle A.9: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 (*M1*) und Maske 2 (*M2*) für die BrainWeb-Daten mit zweipropor-
titem Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
<i>t</i>	3 %	0 %	1	1	2945	1341	567	0,839	0,382	0,755	4209	77	3391	0,554	0,010	0,708
<i>t</i>	3 %	0 %	1	2	2916	731	596	0,830	0,208	0,815	3644	3	3956	0,479	0	0,648
<i>t</i>	3 %	0 %	1	3	2918	714	594	0,831	0,203	0,817	3628	4	3972	0,477	0	0,646
<i>t</i>	3 %	0 %	2	1	2914	710	598	0,830	0,202	0,814	3621	3	3979	0,476	0	0,645
<i>t</i>	3 %	0 %	2	2	2919	737	593	0,831	0,210	0,814	3653	3	3947	0,481	0	0,649
<i>t</i>	3 %	0 %	2	3	2921	731	591	0,832	0,208	0,816	3650	2	3950	0,480	0	0,649
<i>t</i>	3 %	0 %	3	1	2914	721	598	0,830	0,205	0,815	3633	2	3967	0,478	0	0,647
<i>t</i>	3 %	0 %	3	2	2915	733	597	0,830	0,209	0,814	3646	2	3954	0,480	0	0,648
<i>t</i>	3 %	0 %	3	3	2918	709	594	0,831	0,202	0,818	3625	2	3975	0,477	0	0,646
<i>t</i>	3 %	20 %	1	1	2957	1559	555	0,842	0,444	0,737	4404	112	3196	0,580	0,015	0,727
<i>t</i>	3 %	20 %	1	2	2929	823	583	0,834	0,234	0,806	3749	3	3851	0,493	0	0,660
<i>t</i>	3 %	20 %	1	3	2927	832	585	0,833	0,237	0,805	3752	7	3848	0,494	0,001	0,661
<i>t</i>	3 %	20 %	2	1	2927	833	585	0,833	0,237	0,805	3757	3	3843	0,494	0	0,661
<i>t</i>	3 %	20 %	2	2	2932	806	580	0,835	0,230	0,809	3737	1	3863	0,492	0	0,659
<i>t</i>	3 %	20 %	2	3	2929	818	583	0,834	0,233	0,807	3744	3	3856	0,493	0	0,660
<i>t</i>	3 %	20 %	3	1	2930	827	582	0,834	0,235	0,806	3752	5	3848	0,494	0,001	0,661
<i>t</i>	3 %	20 %	3	2	2926	815	586	0,833	0,232	0,807	3737	4	3863	0,492	0	0,659
<i>t</i>	3 %	20 %	3	3	2926	832	586	0,833	0,237	0,805	3756	2	3844	0,494	0	0,661
<i>t</i>	3 %	40 %	1	1	2938	1699	574	0,837	0,484	0,721	4458	179	3142	0,587	0,024	0,729
<i>t</i>	3 %	40 %	1	2	2921	836	591	0,832	0,238	0,804	3750	7	3850	0,493	0,001	0,660
<i>t</i>	3 %	40 %	1	3	2918	827	594	0,831	0,235	0,804	3738	7	3862	0,492	0,001	0,659
<i>t</i>	3 %	40 %	2	1	2931	841	581	0,835	0,239	0,805	3765	7	3835	0,495	0,001	0,662
<i>t</i>	3 %	40 %	2	2	2933	837	579	0,835	0,238	0,805	3762	8	3838	0,495	0,001	0,662
<i>t</i>	3 %	40 %	2	3	2924	819	588	0,833	0,233	0,806	3737	6	3863	0,492	0,001	0,659
<i>t</i>	3 %	40 %	3	1	2923	830	589	0,832	0,236	0,805	3749	4	3851	0,493	0	0,660
<i>t</i>	3 %	40 %	3	2	2924	839	588	0,833	0,239	0,804	3758	5	3842	0,494	0,001	0,661
<i>t</i>	3 %	40 %	3	3	2919	817	593	0,831	0,233	0,805	3731	5	3869	0,491	0,001	0,658

Tabelle A.10: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 (*M1*) und Maske 2 (*M2*) für die BrainWeb-Daten mit dreiprozentigem Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
<i>t</i>	4 %	0 %	1	1	2892	1184	620	0,824	0,337	0,762	3990	86	3610	0,525	0,011	0,683
<i>t</i>	4 %	0 %	1	2	2786	428	726	0,793	0,122	0,828	3212	2	4388	0,423	0	0,594
<i>t</i>	4 %	0 %	1	3	2798	424	714	0,797	0,121	0,831	3221	1	4379	0,424	0	0,595
<i>t</i>	4 %	0 %	2	1	2792	419	720	0,795	0,119	0,831	3209	2	4391	0,422	0	0,594
<i>t</i>	4 %	0 %	2	2	2881	1313	631	0,820	0,374	0,748	4152	42	3448	0,546	0,005	0,704
<i>t</i>	4 %	0 %	2	3	2796	423	716	0,796	0,120	0,831	3217	2	4383	0,423	0	0,595
<i>t</i>	4 %	0 %	3	1	2797	429	715	0,796	0,122	0,830	3225	1	4375	0,424	0	0,596
<i>t</i>	4 %	0 %	3	2	2791	411	721	0,795	0,117	0,831	3201	1	4399	0,421	0	0,593
<i>t</i>	4 %	0 %	3	3	2797	437	715	0,796	0,124	0,829	3233	1	4367	0,425	0	0,597
<i>t</i>	4 %	20 %	1	1	2895	1378	617	0,824	0,392	0,744	4149	124	3451	0,546	0,016	0,699
<i>t</i>	4 %	20 %	1	2	2835	538	677	0,807	0,153	0,824	3371	2	4229	0,444	0	0,614
<i>t</i>	4 %	20 %	1	3	2817	525	695	0,802	0,149	0,822	3341	1	4259	0,440	0	0,611
<i>t</i>	4 %	20 %	2	1	2837	528	675	0,808	0,150	0,825	3364	1	4236	0,443	0	0,614
<i>t</i>	4 %	20 %	2	2	2834	515	678	0,807	0,147	0,826	3348	1	4252	0,440	0	0,612
<i>t</i>	4 %	20 %	2	3	2821	537	691	0,803	0,153	0,821	3356	2	4244	0,442	0	0,613
<i>t</i>	4 %	20 %	3	1	2828	521	684	0,805	0,148	0,824	3348	1	4252	0,440	0	0,612
<i>t</i>	4 %	20 %	3	2	2834	539	678	0,807	0,153	0,823	3372	1	4228	0,444	0	0,615
<i>t</i>	4 %	20 %	3	3	2826	542	686	0,805	0,154	0,822	3366	2	4234	0,443	0	0,614
<i>t</i>	4 %	40 %	1	1	2907	1494	605	0,828	0,425	0,735	4242	159	3358	0,558	0,021	0,707
<i>t</i>	4 %	40 %	1	2	2858	658	654	0,814	0,187	0,813	3512	4	4088	0,462	0	0,632
<i>t</i>	4 %	40 %	1	3	2861	626	651	0,815	0,178	0,818	3484	3	4116	0,458	0	0,628
<i>t</i>	4 %	40 %	2	1	2864	647	648	0,816	0,184	0,816	3507	4	4093	0,461	0	0,631
<i>t</i>	4 %	40 %	2	2	2870	647	642	0,817	0,184	0,817	3515	2	4085	0,463	0	0,632
<i>t</i>	4 %	40 %	2	3	2869	629	643	0,817	0,179	0,818	3495	3	4105	0,460	0	0,630
<i>t</i>	4 %	40 %	3	1	2868	637	644	0,817	0,181	0,817	3502	3	4098	0,461	0	0,631
<i>t</i>	4 %	40 %	3	2	2857	642	655	0,814	0,183	0,815	3494	5	4106	0,460	0,001	0,630
<i>t</i>	4 %	40 %	3	3	2875	651	637	0,819	0,185	0,817	3524	2	4076	0,464	0	0,633

Tabelle A.11: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 (M_1) und Maske 2 (M_2) für die BrainWeb-Daten mit vierprozentigem Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

Verteilung	Rauschen	INU	E-Fkt.	NO	TP _{M1}	FP _{M1}	FN _{M1}	OF _{M1}	EF _{M1}	SI _{M1}	TP _{M2}	FP _{M2}	FN _{M2}	OF _{M2}	EF _{M2}	SI _{M2}
<i>t</i>	5 %	0 %	1	1	2712	870	800	0,772	0,248	0,765	3514	68	4086	0,462	0,009	0,628
<i>t</i>	5 %	0 %	1	2	2774	1017	738	0,790	0,290	0,760	3695	96	3905	0,486	0,013	0,649
<i>t</i>	5 %	0 %	1	3	2566	231	946	0,731	0,066	0,813	2795	2	4805	0,368	0	0,538
<i>t</i>	5 %	0 %	2	1	2570	208	942	0,732	0,059	0,817	2777	1	4823	0,365	0	0,535
<i>t</i>	5 %	0 %	2	2	2569	225	943	0,732	0,064	0,815	2793	1	4807	0,367	0	0,537
<i>t</i>	5 %	0 %	2	3	2559	224	953	0,729	0,064	0,813	2782	1	4818	0,366	0	0,536
<i>t</i>	5 %	0 %	3	1	2573	219	939	0,733	0,062	0,816	2790	2	4810	0,367	0	0,537
<i>t</i>	5 %	0 %	3	2	2565	214	947	0,730	0,061	0,816	2778	1	4822	0,365	0	0,535
<i>t</i>	5 %	0 %	3	3	2570	221	942	0,732	0,063	0,816	2790	1	4810	0,367	0	0,537
<i>t</i>	5 %	20 %	1	1	2816	1106	696	0,802	0,315	0,758	3821	101	3779	0,503	0,013	0,663
<i>t</i>	5 %	20 %	1	2	2670	354	842	0,760	0,101	0,817	3023	1	4577	0,398	0	0,569
<i>t</i>	5 %	20 %	1	3	2668	351	844	0,760	0,100	0,817	3018	1	4582	0,397	0	0,568
<i>t</i>	5 %	20 %	2	1	2691	348	821	0,766	0,099	0,822	3038	1	4562	0,400	0	0,571
<i>t</i>	5 %	20 %	2	2	2665	345	847	0,759	0,098	0,817	3009	1	4591	0,396	0	0,567
<i>t</i>	5 %	20 %	2	3	2682	346	830	0,764	0,098	0,820	3027	1	4573	0,398	0	0,570
<i>t</i>	5 %	20 %	3	1	2673	353	839	0,761	0,101	0,818	3025	1	4575	0,398	0	0,569
<i>t</i>	5 %	20 %	3	2	2686	347	826	0,765	0,099	0,821	3032	1	4568	0,399	0	0,570
<i>t</i>	5 %	20 %	3	3	2693	357	819	0,767	0,102	0,821	3049	1	4551	0,401	0	0,573
<i>t</i>	5 %	40 %	1	1	2852	1256	660	0,812	0,358	0,749	3966	142	3634	0,522	0,019	0,677
<i>t</i>	5 %	40 %	1	2	2788	14730	724	0,794	4,194	0,265	4440	13078	3160	0,584	1,721	0,353
<i>t</i>	5 %	40 %	1	3	2792	14840	720	0,795	4,226	0,264	4451	13181	3149	0,586	1,734	0,353
<i>t</i>	5 %	40 %	2	1	2090	1407	1422	0,595	0,401	0,596	2287	1210	5313	0,301	0,159	0,412
<i>t</i>	5 %	40 %	2	2	2416	6309	1096	0,688	1,796	0,395	3422	5303	4178	0,450	0,698	0,419
<i>t</i>	5 %	40 %	2	3	2416	6367	1096	0,688	1,813	0,393	3423	5360	4177	0,450	0,705	0,418
<i>t</i>	5 %	40 %	3	1	2749	51673	763	0,783	14,713	0,095	4405	50017	3195	0,580	6,581	0,142
<i>t</i>	5 %	40 %	3	2	2768	57753	744	0,788	16,445	0,086	4511	56010	3089	0,594	7,370	0,132
<i>t</i>	5 %	40 %	3	3	2768	57753	744	0,788	16,445	0,086	4511	56010	3089	0,594	7,370	0,132

Tabelle A.12: Ergebnisse des OF, EF und SI für Maske 1 (*M1*) und Maske 2 (*M2*) für die BrainWeb-Daten mit fünfprozentigem Rauschen, unterschiedlichen Energiefunktionen (E-Fkt.) und Nachbarschaftsordnungen (NO).

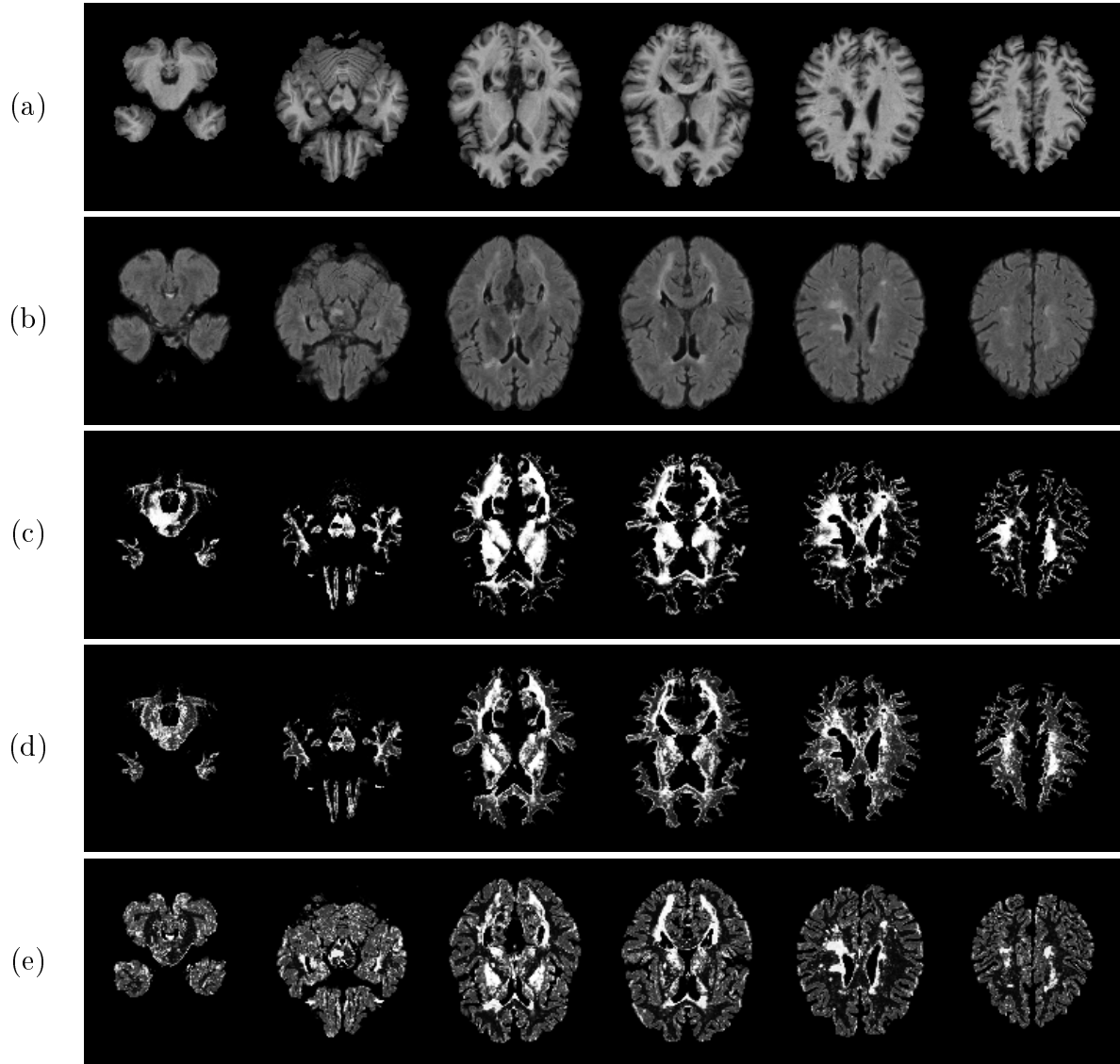


Abbildung A.9: Vergleich der Energiefunktionen für Patient 1. (a) T_1 - und (b) FLAIR-Sequenzen, segmentierte Läsionen mit (c) Energiefunktion (2.11), (d) Energiefunktion (2.11) mit Parameterrestriktionen und (e) Energiefunktion (2.13). Nachbarschaft zweiter Ordnung.

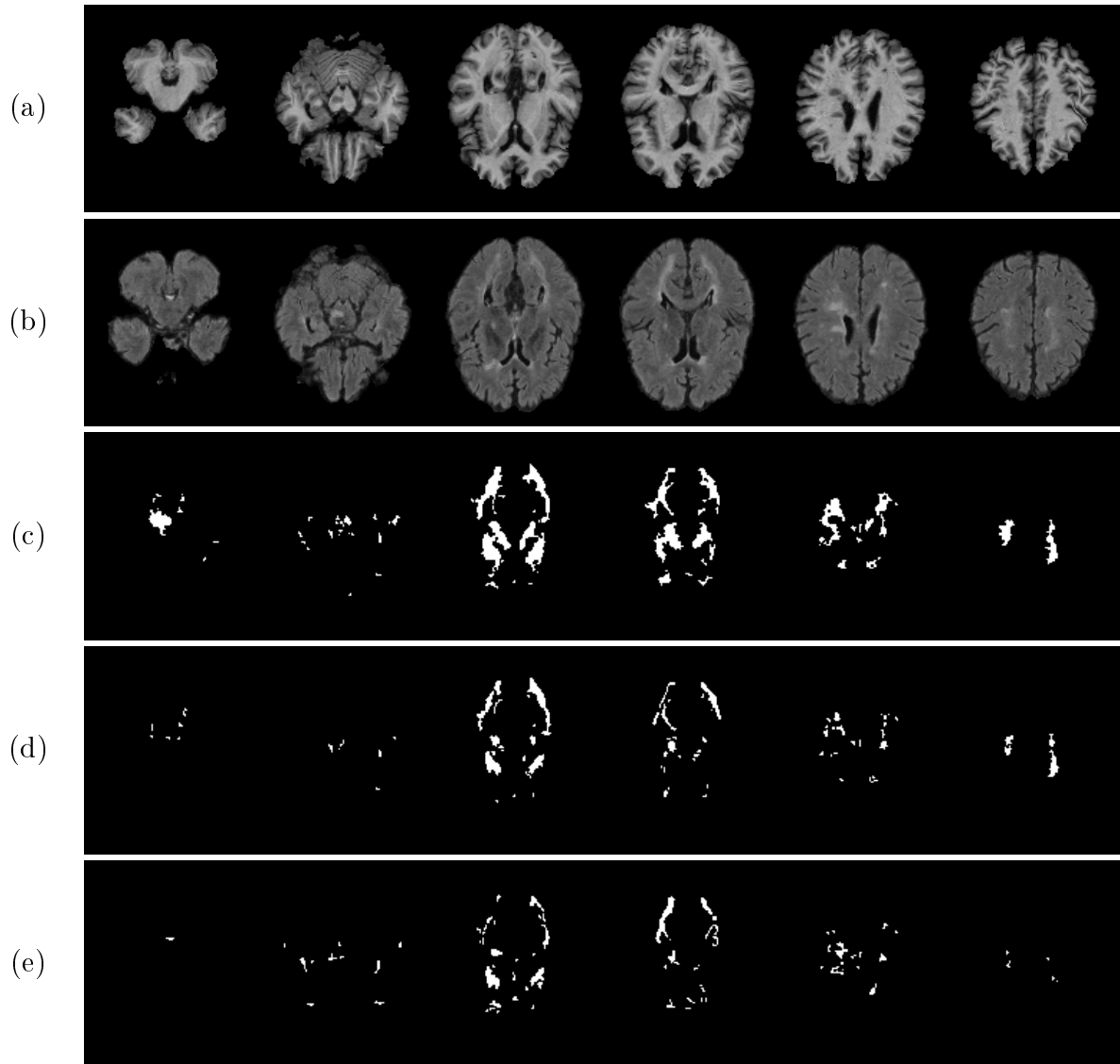


Abbildung A.10: Vergleich der Energiefunktionen für Patient 1 nach der Bildnachbearbeitung. (a) T_1 - und (b) FLAIR-Sequenzen, segmentierte Läsionen (c) Energiefunktion (2.11), (d) Energiefunktion (2.11) mit Parameterrestriktionen und (e) Energiefunktion (2.13). Nachbarschaft zweiter Ordnung.

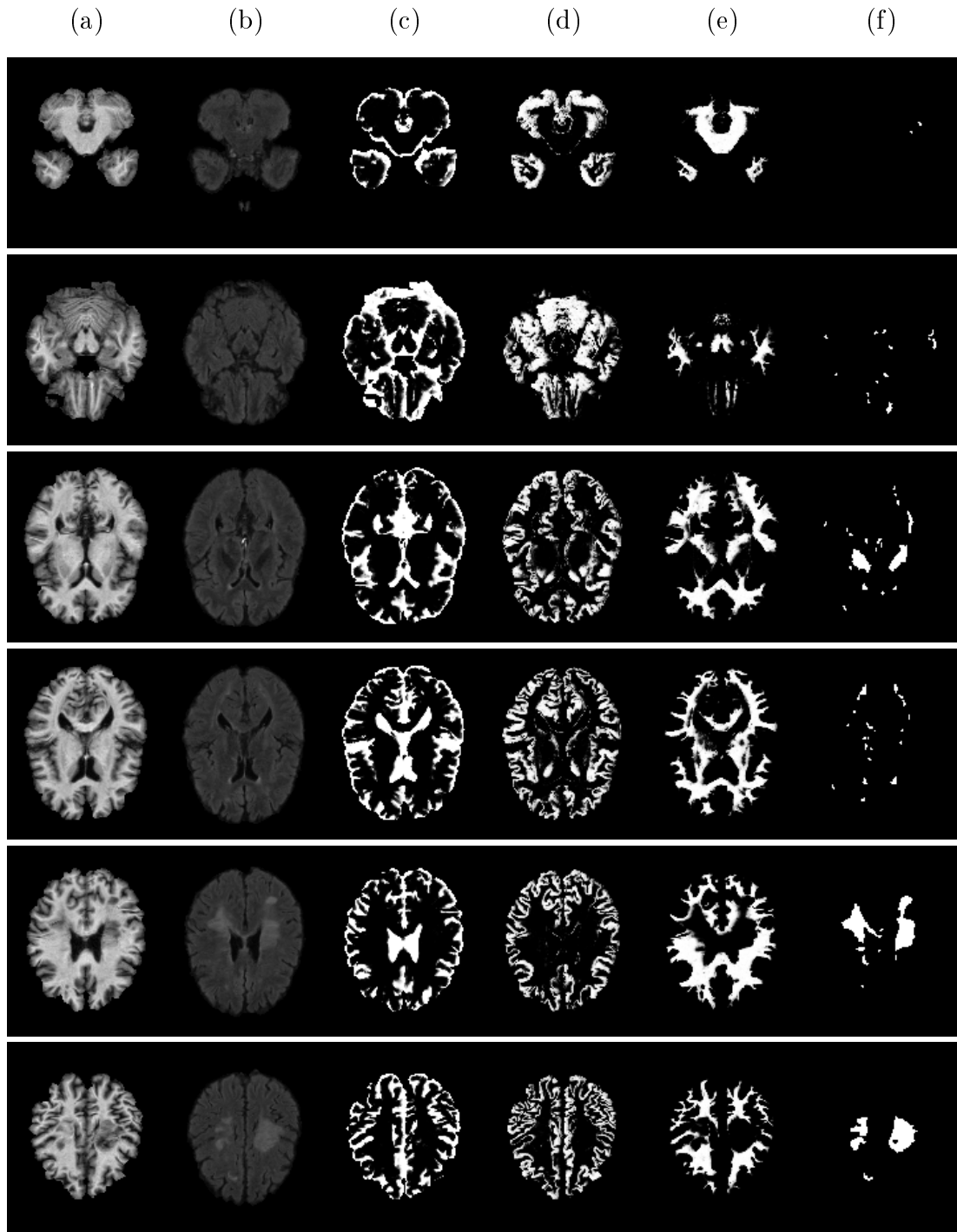


Abbildung A.11: Segmentierung ohne Gehirn-Atlas für Patient 2. Energiefunktion (2.11) und Nachbarschaft zweiter Ordnung. (a) T_1 - und (b) FLAIR-Sequenzen, (c) segmentierte CSF, (d) GM, (e) WM und (f) Läsionen nach der Bildnachbearbeitung.

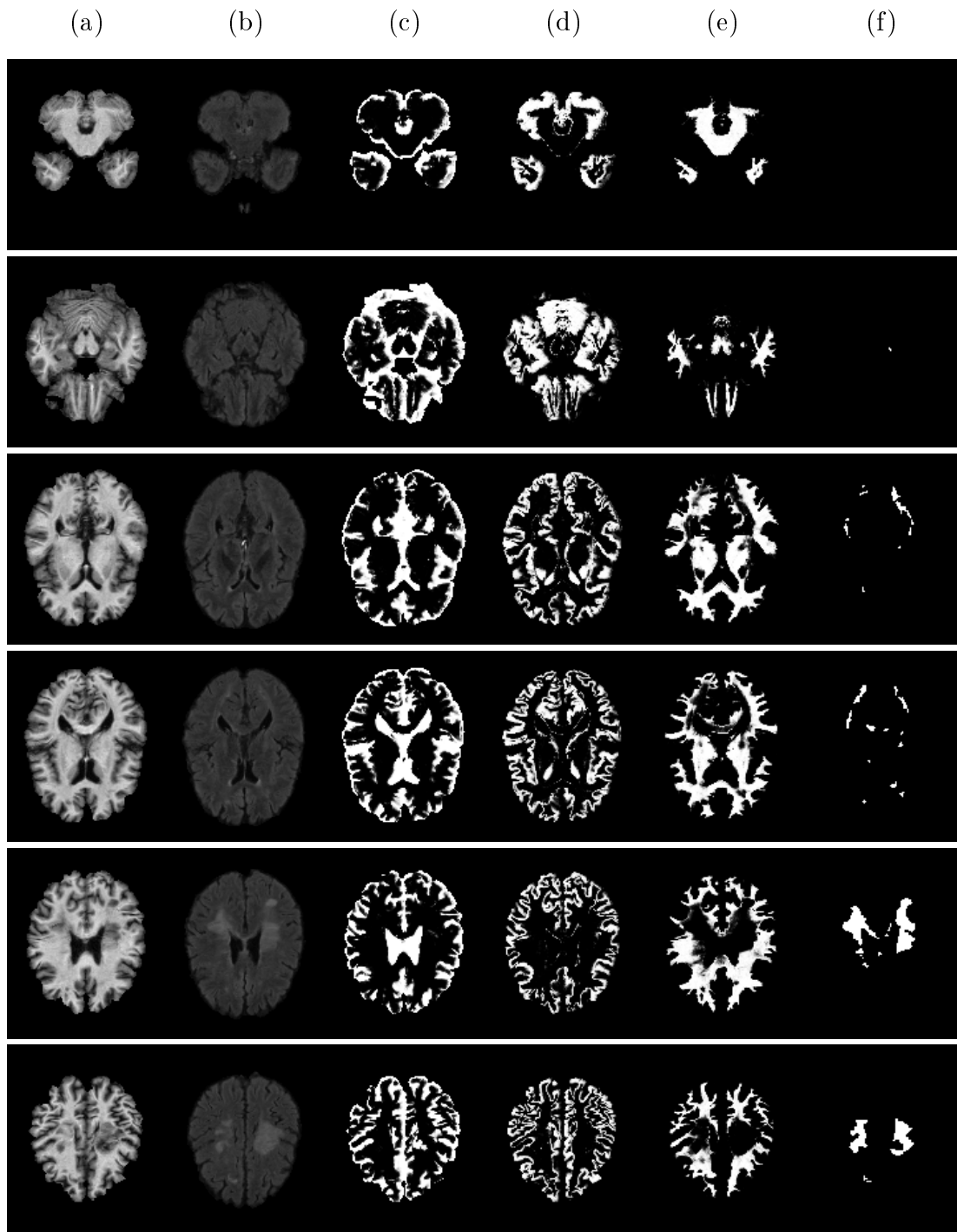


Abbildung A.12: Segmentierung mit Gehirn-Atlas für Patient 2. Energiefunktion (2.11) und Nachbarschaft zweiter Ordnung. (a) T_1 - und (b) FLAIR-Sequenzen, (c) segmentierte CSF, (d) GM, (e) WM und (f) Läsionen nach der Bildnachbearbeitung.

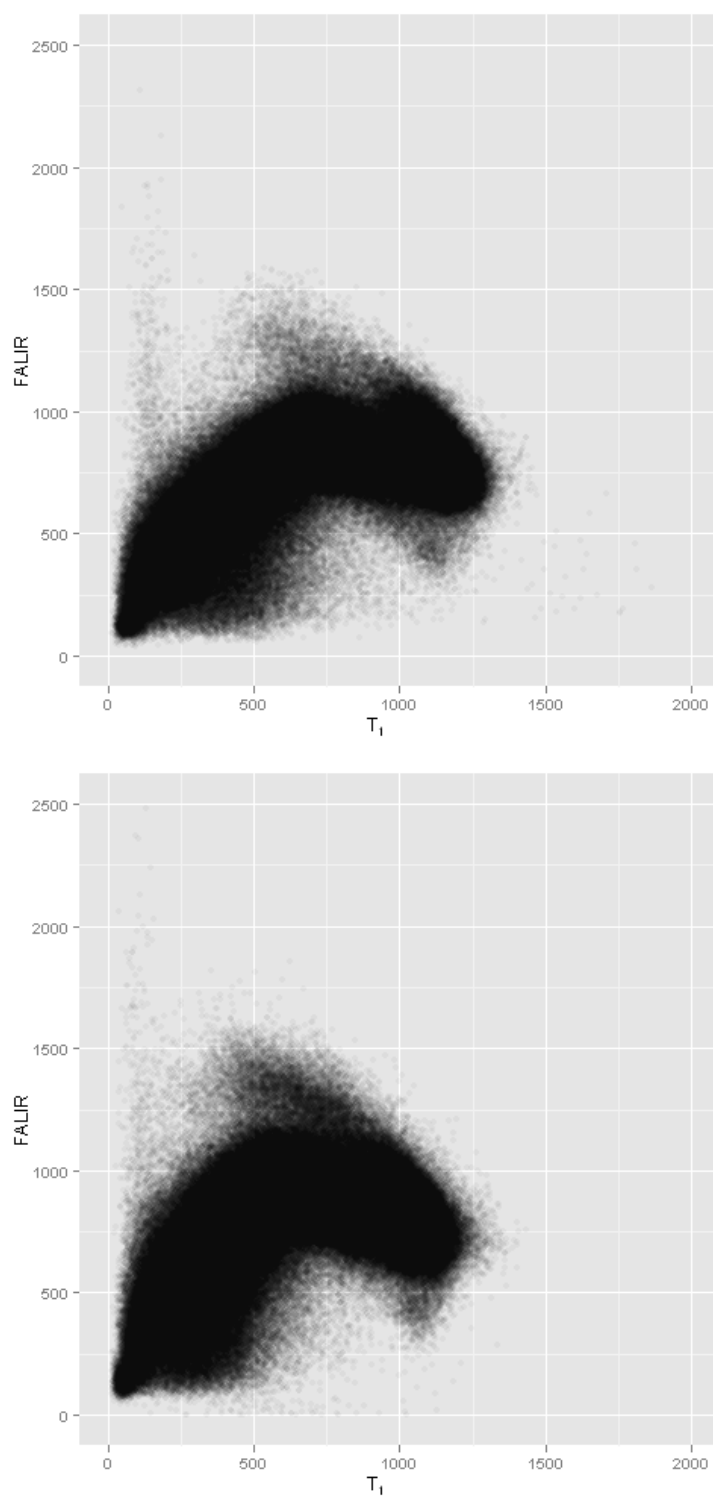


Abbildung A.13: Streudiagramme der Intensitäten von Patient 1 (Oben) und 2 (Unten).

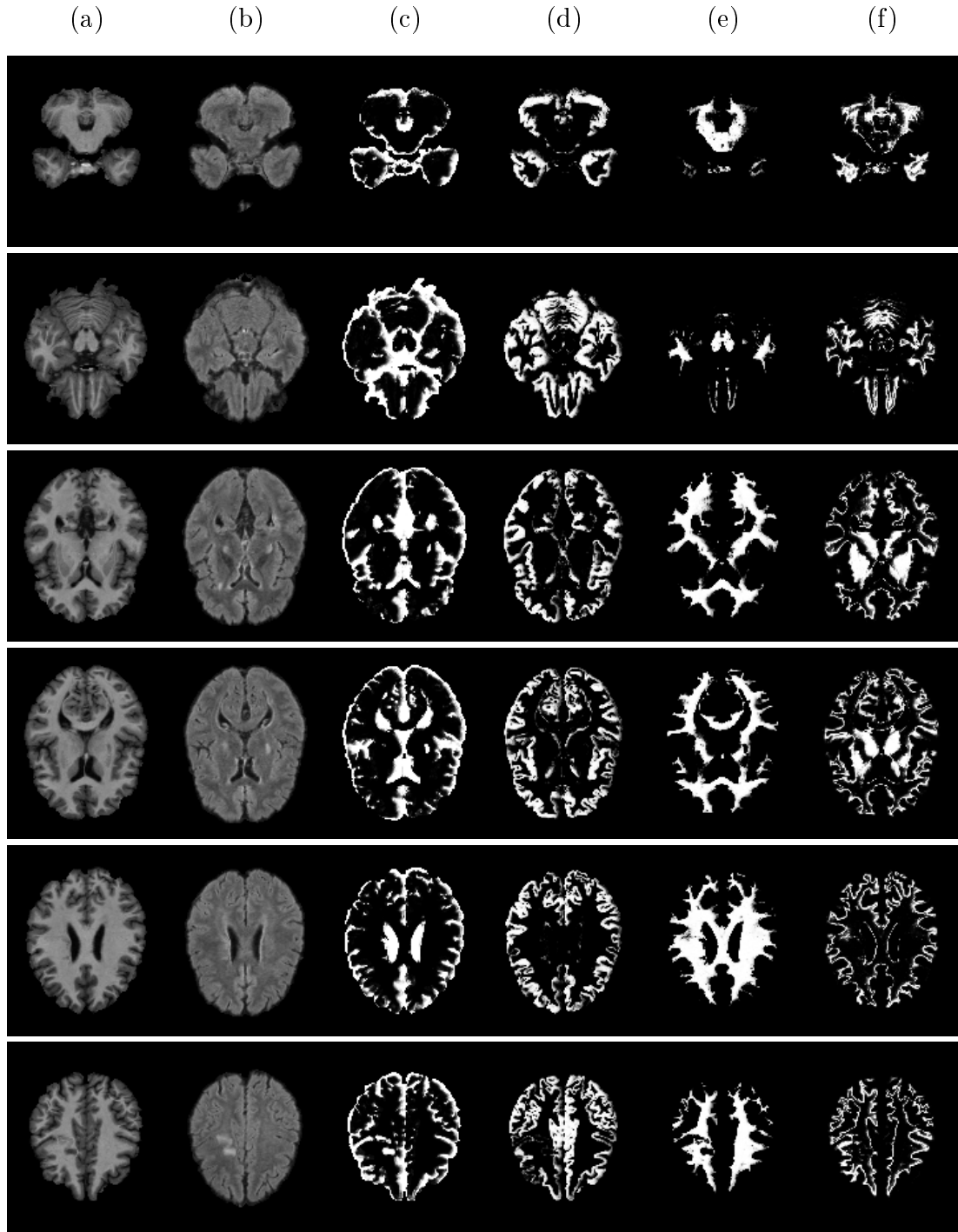


Abbildung A.14: Segmentierung für Patient 3. Energiefunktion (2.11) und Nachbarschaft zweiter Ordnung. (a) T_1 - und (b) FLAIR-Sequenzen, (c) segmentierte CSF, (d) GM, (e) WM und (f) Läsionen.

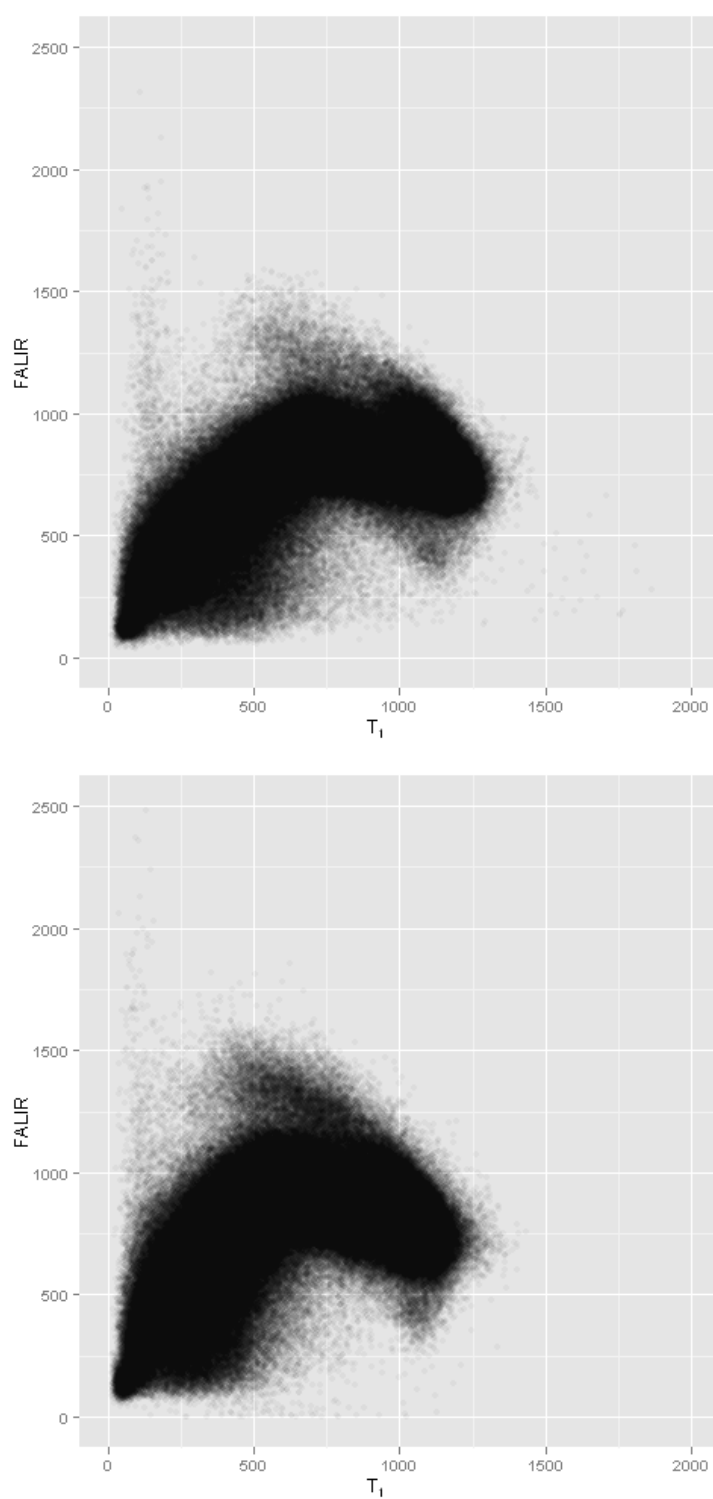


Abbildung A.15: Streudiagramme der Intensitäten von Patient 3 (Oben) und 4 (Unten).

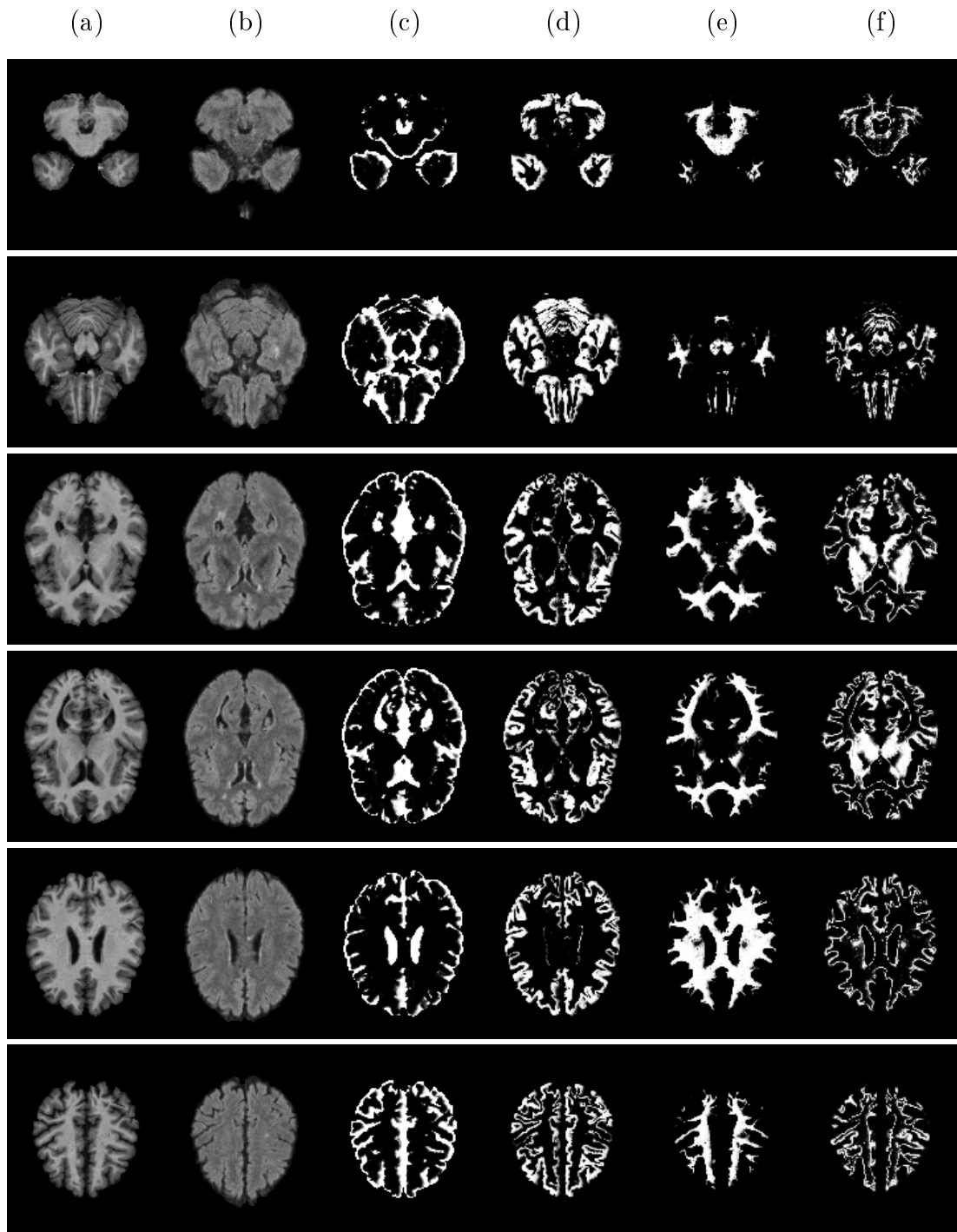


Abbildung A.16: Segmentierung für Patient 4. Energiefunktion (2.11) und Nachbarschaft zweiter Ordnung. (a) T_1 - und (b) FLAIR-Sequenzen, (c) segmentierte CSF, (d) GM, (e) WM und (f) Läsionen.

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass es sich bei der vorliegenden Diplomarbeit um eine selbständig verfasste Arbeit handelt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden.

München, 04. August 2010

Paul Schmidt